

UNIVERSITÀ DI PISA



FACOLTÀ DI FARMACIA

Corso di laurea Specialistica in Farmacia

Tesi di laurea:

“Vecchi e nuovi farmaci nella terapia dell’emicrania”

Relatore

Prof.ssa Maria Cristina Breschi

Candidata

Irene Fiamingo

Correlatore

Prof.ssa Rosamiria Greco

Anno accademico 2009-2010

INDICE

INTRODUZIONE	4
Cefalee primarie	4
Cefalee secondarie	6
Nevralgie craniche	7
1. EMICRANIA	8
Epidemiologia	11
Fisiopatologia	12
Trigger emicrania.....	14
Emicrania e qualità della vita.....	16
2. CASI PARTICOLARI	21
Emicrania mestruale.....	21
Cefalee del bambino	23
Emicrania emiplegica.....	24
Mal di testa e stress	25
Mal di testa e gravidanza	26
Forame ovale pervio (FO)	29
3. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO.....	33
Trattamento acuto	33
Farmaci anti-emicrania non specifici.....	35
Farmaci anti-emicranici specifici	35
Profilassi	37
4. TERAPIE NON FARMACOLOGICHE	41
5. TRATTAMENTO CHIRURGICO	42
L'iter diagnostico.....	42
Test del Botox	42
L'intervento chirurgico dell'emicrania	43

6. NUOVI FARMACI	46
Antagonisti CGRP	46
CGRP ed emicrania.....	47
Caratterizzazione preclinica dei CGRP antagonisti	49
Indagini cliniche dei CGRP antagonisti.....	52
CONCLUSIONI.....	57
BIBLIOGRAFIA.....	58

INTRODUZIONE (Cecil 1998)

L'emicrania è una patologia molto comune e di notevole rilevanza clinica ed è un fenomeno sociale di grandi proporzioni il cui impatto sulla collettività si traduce in elevati costi economici e in un peggioramento della qualità della vita. Studi epidemiologici effettuati a livello internazionale hanno consentito di calcolare un dato di incidenza dell'emicrania nella popolazione adulta pari al 12%. La frequenza è massima nel range di età da 25 a 45 anni.

L'emicrania è una cefalea primitiva e comprende varie forme cliniche.

Secondo la classificazione della International Headache Society distinguiamo **cefalee primarie** (emicrania, cefalea muscolo-tensiva, cefalea a grappolo), **cefalee secondarie** (secondarie a patologie cerebrali, craniali) e **nevralgie craniali**, tra cui la nevralgia del trigemino. Caratteristiche fondamentali per la classificazione dei vari tipi di cefalea sono: qualità, intensità, ciclicità del dolore e modalità di insorgenza.

Cefalee primarie

Sono tutte quelle che non dipendono da alcuna malattia in atto, cioè sono autonome e presentano dolori o disturbi locali e/o malessere generale. Di queste fanno parte:

- **L'emicrania**

Si manifesta con un dolore pulsante di intensità media o forte, che può colpire una sola parte del cranio - ma può essere localizzato alla nuca o essere diffuso - della durata variabile da poche ore fino a tre giorni. Può essere preceduta da sintomi visivi chiamati aura (annebbiamenti della vista, comparsa di lampi colorati) e accompagnata da nausea, vomito, insofferenza alla luce (fotofobia) e ai suoni (fonofobia). Il mal di testa di tipo "emicranico" quasi sempre peggiora con l'attività fisica, anche lieve, come ad esempio camminare.

- **Emicrania senza aura o “comune”**

E' la forma di emicrania più frequente. Si calcola, infatti, che circa l'80 % degli attacchi emicranici rientri in questa tipologia. Questa forma di cefalea, che nelle donne è spesso associata al ciclo mestruale, può essere accompagnata da tipici sintomi quali nausea, vomito, fotofobia e fonofobia

- **Emicrania con aura**

Si definisce emicrania con aura quella forma di cefalea di tipo emicranico preceduta da sintomi caratteristici, detti "aura".

L'aura è l'elemento distintivo di questo tipo di emicrania. E' quella fase della durata tra 5 e 60 minuti (in media 20-30 minuti) che precede l'attacco emicranico, completamente reversibile, e in oltre l'80% dei casi è rappresentata da disturbi della vista. Questi disturbi visivi possono essere positivi (lampi di luce, immagini scintillanti, stelline, linee a zig-zag o a ferro di cavallo) o negativi, più rari (deficit di vista in un quadrante del campo visivo detto quadrantopsia, in casi più gravi perdita del campo visivo). L'aura emicranica può essere accompagnata o seguita da altri sintomi neurologici come sensazioni di punture di spilli o senso di addormentamento più frequentemente a livello della bocca, delle dita e della lingua e dal lato opposto a quello dove si localizzerà il dolore. Si può manifestare anche un disturbo della parola con difficoltà ad esprimersi.

- **La cefalea tensiva**

È un mal di testa che sorge lentamente e provoca un dolore oppressivo, a "casco", che coinvolge tutta la testa. Questo a volte è accompagnato da nausea. Rispetto all'emicrania, l'intensità del dolore è minore. La cefalea tensiva può essere episodica o cronica, se il dolore è presente per più di 180 giorni all'anno o 15 al mese.

- **La cefalea a grappolo**

Caratterizzata da un dolore intenso, simile a un coltello piantato dietro l'occhio, che penetra fino al cervello. Colpisce

prevalentemente gli uomini e interessa un solo lato del capo. Il dolore può essere associato ad un arrossamento di un occhio, con lacrimazione e congestione nasale. Le crisi possono durare dai 15 ai 180 minuti, susseguirsi più volte al giorno e per periodi di 30-40 giorni consecutivi. Le rare donne che soffrono di cefalea a grappolo (chiamata anche la cefalea del suicidio) dichiarano che l'intensità del dolore è superiore a quella del parto.

Cefalee secondarie

Sono il sintomo di una malattia in atto e la loro frequenza si aggira intorno al 15-20% di tutti i casi di cefalea persistente. Diagnosticarle con precisione è indispensabile poiché migliorano o guariscono soltanto se viene individuata e rimossa la malattia di cui sono la manifestazione. Tra le malattie in grado di scatenare la cefalea ci sono l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza epatica, renale o polmonare, le anemie, le intossicazioni acute o croniche, le malattie delle ossa e delle articolazioni, le malattie del cranio e del collo, le malattie degli occhi (come il glaucoma o lo strabismo) e del naso (le sinusiti), le malattie della bocca e dei denti (specie la carie), delle orecchie (le otiti) e le difficoltà digestive. Sempre più frequente è la cefalea da abuso di analgesici.

Cefalee da patologie intracraniche

- Aumentata pressione endocranica:
ipertensione endocranica benigna;
idrocefalo ad alta pressione.
- Aumentata pressione venosa:
tromboflebiti intracraniche settiche o asettiche;
occlusione venosa extracranica.
- Ridotta pressione endocranica:
da fistola liquorale;
cefalea da puntura lombare
- Infezioni:
meningiti;

- encefaliti;
- accessi subdurali;
- empiema
- Vasculopatie:
 - emorragia subaracnoidea;
 - ematoma intracranico.
- Neoplasie
 - cerebrali;
 - ipofisarie

Cefalea da patologie strutturali extracraniche

- che comprendono cefalee da patologie nasali e sinusali;
- dolore da malattie dei denti;
- dolore auricolare;
- dolore oculare;
- arterite temporale .

Nevralgie craniche

Alcuni dolori cranici caratteristici, estremamente intensi e parossistici, possono derivare da improvvise eccessive scariche episodiche, intrinseche, a livello di un nervo cranico. I più comuni sono la nevralgia trigeminale e la nevralgia glossofaringea.

Nevralgia trigeminale

È caratterizzata da dolori improvvisi, parossistici, tipo scossa elettrica, nel territorio di distribuzione di uno o più rami del nervo trigemino. Un esordio dopo i 50 anni è generalmente espressione di compressione vascolare da parte di un'arteria tortuosa in corrispondenza della base cranica. Nei soggetti giovani la sua comparsa più spesso è legata a neoplasie del ganglio di Gasser o a sclerosi multipla. Alcuni casi possono conseguire a lesione ischemica o emorragica del tronco encefalico. A causare il dolore è la seconda e la terza porzione del nervo, ossia la parte che attraversa la mascella e la mandibola.

1. EMICRANIA

L'emicrania è un disturbo ricorrente la cui durata cade di norma nell'intervallo fra le 4 e le 72 ore (3 giorni); è più diffuso nel sesso femminile ed in genere si manifesta nell'età giovane-adulta.

I sintomi dell'emicrania sono:

- dolore di norma pulsante su un unico lato, che peggiora con la normale attività fisica associata ai movimenti quotidiani,
- nausea,
- vomito,
- fastidio indotto da suoni o luce.

La diagnosi di emicrania viene fatta sulla base di 5 criteri che devono essere tutti soddisfatti:

1. A meno di trattamento il mal di testa dura da 4 a 72 ore,
2. Si presenta con almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 - Presenza su un solo lato della testa,
 - dolore pulsante,
 - intensità da moderata a severa,
 - peggioramento con le normali attività di routine (chinarsi, fare le scale, fare piccoli sforzi, ...)
3. Presenza di nausea/vomito o disturbo dato da luce/rumori,
4. I sintomi non possono essere ricondotti ad altre malattie,
5. Devono essere stati vissuti almeno 5 attacchi caratterizzati dai criteri 1 e 3.

Esistono alcuni sintomi che possono preannunciare l'imminente arrivo di un attacco di emicrania, ossia:

➤ Sintomi eccitatori

- irritabilità,
- iperattività,
- insonnia,
- euforia,
- sbadigli,
- sete

- Sintomi inibitori
 - affaticamento,
 - stanchezza,
 - debolezza,
 - depressione,
 - difficoltà di concentrazione.

Classificazione

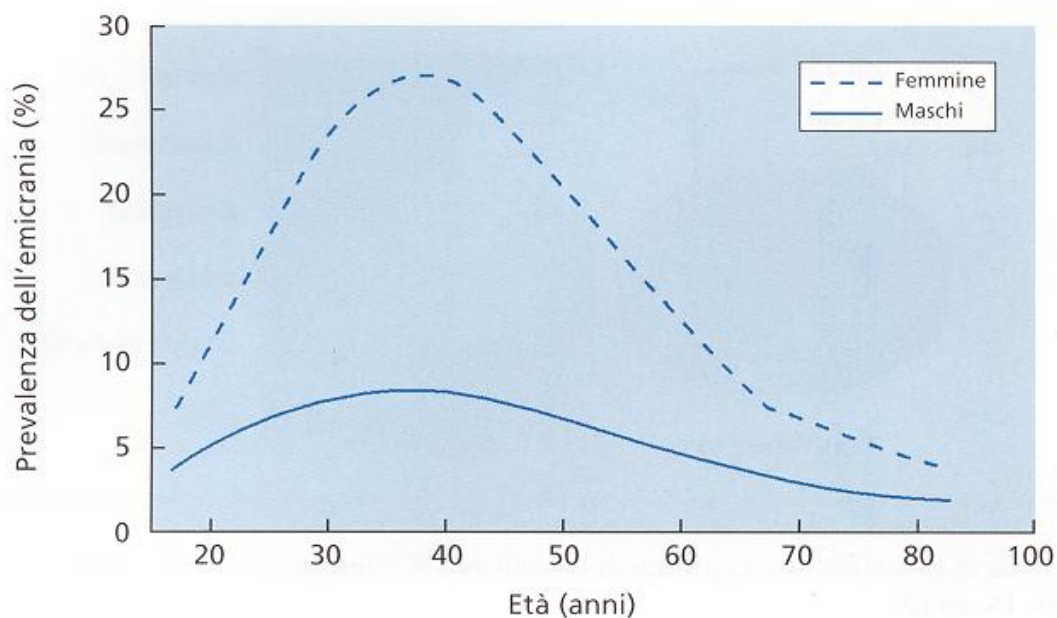
Nel 2004 l'International Classification of Headache Society ha pubblicato la seconda edizione dell'International Classification of Headache Disorder (ICHD-II).

Tabella 1

1. EMICRANIA
1.1. Emicrania senza aura
1.2. Emicrania con aura 1.2.1. Aura tipica con cefalea emicranica 1.2.2. Aura tipica con cefalea non emicranica 1.2.3. Aura tipica senza cefalea 1.2.4. Emicrania emiplegica familiare (Familial hemiplegic migraine, FHM) 1.2.5. Emicrania emiplegica sporadica 1.2.6. Emicrania di tipo basilare
1.3. Sindromi periodiche dell'infanzia possibili precursori comuni dell'emicrania 1.3.1. Vomito ciclico 1.3.2. Emicrania addominale

1.3.3. Vertigine parossistica benigna dell'infanzia
1.4. Emicrania retinica
1.5. Complicanze dell'emicrania 1.5.1. Emicrania cronica 1.5.2. Stato emicranico 1.5.3. Aura persistente senza infarto 1.5.4. Infarto emicranico 1.5.5. Epilessia indotta dall'emicrania
1.6. Probabile emicrania 1.6.1. Probabile emicrania senza aura 1.6.2. Probabile emicrania con aura 1.6.5. Probabile emicrania cronica

Epidemiologia (Abel H., O.D. 2009)



Nella popolazione adulta l'emicrania è più frequente nelle donne piuttosto che negli uomini con una percentuale del 18% di donne e 6,5% di uomini (Lipton , Stewart et al. 2001). Tuttavia durante la pubertà le emicranie sono più comuni nei ragazzi che nelle ragazze, dal momento che i sintomi iniziali appaiono prima negli uomini che nelle donne (Lipton et al. 2001). Oltre alle differenze di genere esistono anche delle differenze di razza. Esaminando uno studio statunitense relativo alla presenza di emicrania in tre gruppi razziali è stato osservato che l'emicrania è prevalentemente presente nei bianchi seguiti dai neri e infine dagli asiatici-americani. E' interessante notare come anche i sintomi associati all'emicrania differiscano a seconda della razza. Per esempio, i neri sono meno soggetti a sintomi di nausea mentre sono più esposti a sintomi legati a disturbi della vista e dell'udito (Stewart et al. 1996). Circa un terzo dei pazienti presenta una storia familiare di emicrania.

Interessanti studi sui gemelli mostrano una più alta insorgenza di emicrania tra gemelli omozigoti che tra eterozigoti (Gardner et al. 2006). In più, sono stati scoperti tre geni, tutti specifici dell'emicrania emiplegica familiare (Van den Maagdenberg et al. 2007).

Assodata la loro natura debilitante, le emicranie sono causa di distrazione dal lavoro e dagli impegni familiari.

Sia negli uomini che nelle donne l'età in cui si denota un picco di insorgenza è compreso tra 25 e 55 anni in concomitanza con i primi anni di lavoro e il primo figlio. Il 53% dei pazienti riportano che i mal di testa sono loro causa di inattività e bisogno di rimanere a letto, con conseguenze negative sul lavoro e sulle relazioni.

Fisiopatologia(Abel H., O.D. 2009)

Ci sono continue ricerche nell'ambito della fisiopatologia dell'emicrania.

Nonostante gli enormi progressi sugli aspetti e i meccanismi fondamentali, non è ancora disponibile una descrizione definitiva . Per decenni il dolore associato alle emicranie è stato correlato alla costrizione e dilatazione dei vasi cerebrali(tale era la descrizione fatta da Arold Wolf negli anni 50-60).

Le tecniche moderne hanno smentito la teoria di Wolff dimostrando che tali cambiamenti vascolari, seppur riscontrati,sono secondari ai meccanismi neuronali.

I centri attivi dell'emicrania sono stati individuati sul sistema trigemino vascolare. In particolare,ci si riferisce all'interazione tra la parte oftalmica del nervo trigemino con la dura madre e i vasi craniali (Goadsby 2007).

Le terminazioni presinaptiche del nervo trigemino contengono dei neuropeptidi, in particolare sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina,che al rilascio provocano uno stato infiammatorio che interessa i vasi sanguigni. Questo implica dilatazione dei vasi,essudato,attivazione dei mastociti e degranulazione.

Una recente teoria sulle origini del dolore dell'emicrania si concentra sulla sensibilizzazione dei neuroni,correlandola al fenomeno in cui uno stimolo sensoriale provoca un' esagerata risposta neuronale. La sensibilizzazione periferica che avviene sulla giunzione tra la terminazione del trigemino e i vasi delle meningi, potrebbe dunque essere la causa del dolore pulsante. A sua volta,la sensibilizzazione periferica può portare ad un'esagerata

eccitabilità nel nucleo caudale del nervo trigemino cosicchè uno stimolo innocuo venga percepito come dolore (allodinia).

I meccanismi che spiegano l'aura, i sintomi focali neurologici associati all'emicrania sono quelli meglio compresi. Il processo alla base dell'aura emicranica è conosciuto come una "cortical spreading depression" (CSD), descritto per la prima volta da Aristide Leao nel 1943 basandosi su studi condotti sulla corteccia di coniglio. La CSD è un evento neuro vascolare caratterizzato da un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale che si propaga anteriormente lungo la corteccia cerebrale a partire dai lobi occipitali alla velocità di 3-5mm/min. La CSD è accompagnata da un iniziale e importante incremento del flusso ematico cerebrale di breve durata seguito da una fase più prolungata di ipoperfusione cerebrale che si propaga parallelamente all'ondata di depolarizzazione e determina le manifestazioni neurologiche focali che caratterizzano l'aura emicranica. Studi con la PET hanno registrato eventi riconducibili alla CSD nel corso di crisi emicraniche su soggetti che tuttavia non riferivano aura; ciò potrebbe supportare la tesi che la CSD si realizzi anche nell'emicrania senza aura e che ci sia dunque un legame fisiopatologico tra le due forme di cefalea.

Trigger emicrania

L'emicrania è ritenuta una patologia ereditaria caratterizzata da un'ipereccitabilità corticale cerebrale: una vulnerabilità genetica costituisce quindi un fattore predisponente importante.

Nonostante le cause fisiopatologiche siano ancora per lo più sconosciute, alcuni fattori scatenanti sono stati individuati nella maggioranza dei casi.

a) Mestruazioni

Il 60% delle pazienti cefalalgici riconosce nelle mestruazioni un trigger della cefalea, sia per quanto riguarda l'emicrania che la cefalea muscolo-tensiva (Hutchinson et al.2008). La caduta improvvisa dei livelli ematici di estradiolo che si verifica appena prima e durante il flusso mestruale sarebbe responsabile della cosiddetta "emicrania mestruale". Si parla di emicrania mestruale quando il 90% degli attacchi si concentra intorno al periodo mestruale (più o meno 3 giorni rispetto al giorno di inizio flusso).

b) Stress fisico

c) Fattori ambientali

- umidità;
- forti odori e profumi;
- sbalzi di temperatura, caldo o freddo eccessivo;
- esercizio fisico;
- rumori intensi.

d) Stress e variazioni di tensione psicofisica

e) Variazioni dei bioritmi del sonno e dei pasti

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto è importante che i pazienti che soffrono di emicrania evitino le ipoglicemie, spezzando i lunghi periodi di digiuno con uno snack, e abbiano una grande cura del sonno, come custode cardinale della loro salute, anche cerebrale.

f) Alimenti

Un quarto dei pazienti con emicrania evita alcuni tipi di cibi riconoscendone la capacità di scatenare un attacco di emicrania. Fra questi ricordiamo:

- il glutammato monosodico;
- i nitriti;
- la tiramina;
- la feniletilammina;
- l'alcool, i dolcificanti, i cibi sott'aceto e l'aceto in sé possono facilitare l'emicrania;
- il latte.

E' importante che ogni paziente individui con l'esperienza i cibi ai quali è più sensibile ed impari ad evitarli.

Il consumo quotidiano di caffeina può portare a cefalee da astinenza o rebound. La maggioranza dei pazienti che soffre di emicrania utilizza una quantità maggiore rispetto agli altri di caffeina, spesso perché questa potenzia l'effetto analgesico delle terapie antalgiche. La caffeina è infatti utilizzata spesso come additivo nei farmaci "abortivi" dell'attacco emicranico. Nonostante ciò, un sovradosaggio cronico di caffeina può far progredire un'emicrania da patologia saltuaria a patologia cronica.

g) Pillola anticoncezionale

Gli effetti della pillola anticoncezionale classica (contenente sia estrogeni che progestinici) è variabile da donna a donna. Un peggioramento dell'emicrania è riportata dal 18-55% delle utilizzatrici, con attacchi più frequenti nella settimana di sospensione. Ciononostante, il 30-40% delle pazienti non nota nessun peggioramento della sintomatologia, o addirittura nota un leggero miglioramento (Bousser 2008).

La pillola più indicata per le donne che soffrono di cefalea è quella che contiene solo progestinico (minipillola).

h) Traumi cranici

i) Miscellanea

Altri fattori che possono cronicizzare questa patologia sono:

- l'abuso di farmaci analgesici;
- la depressione;
- l'obesità.

Emicrania e qualità della vita

MINERVA (Misura dell'Impatto Negativo dell'Emicrania su Relazioni sociali, Vita quotidiana e Approccio terapeutico) è la prima indagine internazionale condotta in nove Paesi su 1810 donne emicraniche, lavoratrici o studentesse tra i 18 e i 35 anni. L'indagine, svolta nel 2004 e promossa da un pool di Associazioni di Pazienti appartenenti ai Paesi coinvolti nel progetto (Germania, Finlandia, Grecia, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Israele, Spagna e Svezia), offre uno spaccato fedele sull'impatto negativo dell'emicrania sulla qualità della vita delle donne. Per l'Italia hanno partecipato l'Associazione Italiana per la lotta contro le Cefalee (AIC) e la Lega Italiana Cefalalgici (LIC).

L'indagine Minerva ha raccolto dati per quanto riguarda l'impatto dell'emicrania sulla qualità della vita focalizzandosi in particolare su cinque ambiti:

1. Lavoro e studio
2. Benessere psicologico
3. Relazioni sociali
4. Relazione col medico

5. Tempo libero

1. L'impatto dell'emicrania sul lavoro e nello studio.

Le italiane vanno al lavoro con l'emicrania, ma si sentono poco produttive. Forte il disagio per le italiane soggette a crisi emicraniche in ufficio o all'università.

L'emicrania non comporta solo costi diretti, che comprendono visite mediche, diagnosi, ricoveri, farmaci, cura e prevenzione, ma anche ingenti costi indiretti in termini di performance nel lavoro o nello studio.

Ciò rappresenta una grossa limitazione per chi ne è colpito, ma anche un problema rilevante per l'intera comunità. E' stato calcolato che per ogni singolo individuo che soffre di emicrania, tra costi diretti e indiretti, nel corso di un anno la spesa ammonta a quasi 600,00 euro.

Il costo "reale" di questa patologia pesa notevolmente sull'economia in quanto malattia tipica dell'età produttiva. Una considerevole percentuale di emicranici perde diverse giornate di lavoro l'anno e molti si recano al lavoro sotto l'effetto di analgesici, in condizioni di reale menomazione psicofisica.

L'influenza negativa di questa patologia si risolve non solo in una generale riduzione di produttività, ma anche in un vero e proprio calo del rendimento: nel corso di intenso attacco d'emicranica, tre quarti delle italiane afferma di non riuscire a rendere al meglio sul lavoro come nello studio, il 78% di non essere più in grado di portare a termine quanto richiesto e il 38% di non poter affrontare scadenze, riunioni importanti ed esami.

Ciò può indurre un abbassamento delle aspettative nei confronti della propria carriera proiettate nel presente - l'8% delle pazienti accusa l'emicrania di impedirgli di fare carriera - come nel futuro, il 12% teme che questa patologia pregiudicherà i futuri avanzamenti di carriera.

2. L'impatto dell'emicrania sul benessere psicologico

Le emicraniche italiane ansiose ed arrabbiate.

Il 91% delle pazienti emicraniche italiane è, in sintonia con i dati relativi agli altri Paesi, sostiene che la propria qualità di vita sarebbe nettamente migliore se non soffrisse di attacchi di emicrania e il 43% ritiene poi che tale patologia le privi delle “cose belle” della vita.

In particolare, le Italiane risultano essere, secondo l'indagine MINERVA, le più ansiose e disorientate (rispettivamente 57 e 61 per cento), ma anche piuttosto arrabbiate e depresse.

Altri sentimenti che emergono frequentemente: frustrazione nel 32% dei casi, isolamento e solitudine 14%; mancanza di controllo 14% e mancata accettazione 3%.

Inoltre, il 38% vede nell'emicrania una forma di disabilità e il 45% vive nel timore dell'attacco successivo.

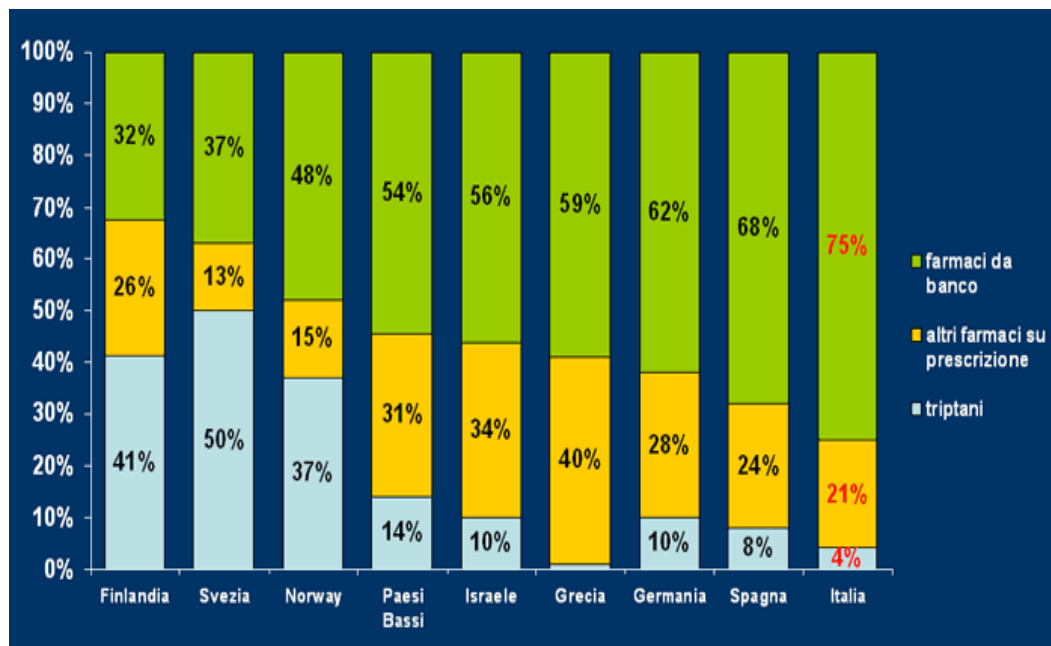
3.L'impatto dell'emicrania sulle relazioni sociali

Le Italiane emicraniche si sentono frustrate per l'impossibilità di occuparsi appieno della famiglia.

4.La relazione col proprio medico.

Italiane fai da te.

L'indagine MINERVA denuncia che sono le Italiane, col 75% dei casi, a fare maggiormente ricorso all'automedicazione; esattamente il doppio delle donne svedesi (37%) e poco meno di Finlandesi (32%) e Norvegesi (48%) messe insieme.



Tentare l'automedicazione provando uno dopo l'altro tutti i prodotti da banco in commercio si dimostra solo controproducente: tali farmaci rischiano di non essere sufficientemente efficaci e, peggio, di rinforzare il meccanismo stesso che genera il dolore.

Alla base del forte ricorso all'automedicazione forse anche una diffusa difficoltà, riscontrata soprattutto nelle donne del nostro Paese, a parlare del disagio causato dall'emicrania di fronte al proprio medico.

E' invece fondamentale rivolgersi al medico e, se necessario, consultarlo nuovamente, senza rassegnarsi né all'emicrania né a un trattamento che non si dimostra sufficientemente efficace nel contrastarla. Preziosissimo si rivela quindi il diario del mal di testa sul quale annotare dettagliatamente frequenza e caratteristiche delle crisi così da fornire al medico tutte le informazioni che gli consentano di effettuare una corretta diagnosi e di individuare una terapia ad hoc.

5.L'impatto dell'emicrania sul tempo libero

Per il 60% delle pazienti italiane affette da emicrania non è soltanto la difficoltà a svolgere le proprie attività quotidiane a determinare frustrazione, ma anche l'impossibilità di godersi appieno il proprio tempo libero, magari faticosamente ritagliato fra impegni e scadenze.

Secondo l'indagine MINERVA, il 28% delle pazienti ritiene che l'emicrania abbia interferito sui programmi fatti per le ferie; il 34% di esse

lamenta inoltre lo stesso problema relativamente alle festività canoniche come Natale, Capodanno, Pasqua ecc. e il 38% in occasione di giornate speciali come compleanni e matrimoni. Alla frustrazione si aggiunge il timore del ripetersi delle crisi proprio in momenti “importanti” così carichi di un investimento emotivo facilmente comprensibile.

2. CASI PARTICOLARI

Emicrania mestruale (Allais et al.2004)

Il ritmico fluttuare di estrogeni e progesterone sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio caratterizza la vita fertile femminile. È ormai definitivamente accertato che la sintomatologia emicranica è profondamente legata alle fluttuazioni ormonali del ciclo riproduttivo femminile. È probabilmente soprattutto la brusca caduta dei tassi di estrogeni, che avviene in fase premestruale, a scatenare gli attacchi di emicrania. Almeno il 60% delle donne affette da emicrania riferisce di soffrire di attacchi in qualche modo correlati al ciclo mestruale, la cosiddetta emicrania mestruale, che si presenta in particolare immediatamente prima, durante e/o subito dopo i giorni del flusso mestruale. Per meglio definire questo intervallo di tempo perimestruale troppo generico, si è recentemente introdotto il concetto di una finestra mestruale (menstrual window) in cui debbono cadere gli attacchi per essere realmente definiti "mestruali"; questo intervallo si estende, secondo i criteri più restrittivi, dai giorni compresi fra -2 e +2 rispetto al primo giorno di mestruazione (inteso come giorno +1) oppure, utilizzando criteri più permissivi, dal giorno -3 al giorno +7.

Nella nuova versione della classificazione delle cefalee, introdotta dalla International Headache Society (IHS), vengono individuati tre quadri clinici:

- l'emicrania mestruale pura senz'aura (pure menstrual migraine without aura, PMM), caratterizzata da attacchi rispondenti ai criteri dell'emicrania senz'aura che si presentano sempre e solo nella finestra mestruale, estesa da -2 a +3;
- l'emicrania senz'aura correlata alle mestruazioni (menstrually related migraine without aura, MRM), in cui gli attacchi di emicrania senz'aura si presentano sempre con la cadenza catameniale nella finestra temporale sopraindicata, in almeno due cicli su tre, ma possono comparire anche in altri momenti, per effetto di diversi fattori trigger o anche in apparenza senza alcun motivo scatenante;

- l'emicrania non mestruale senz'aura (non menstrual migraine without aura, NMM), che identifica attacchi di emicrania senz'aura che non presentino alcuna evidente correlazione col ciclo mestruale, in una donna regolarmente mestrata.

Genericamente, una percentuale molto variabile di donne emicraniche (in media il 60%, ma a seconda dei criteri più o meno rigorosi di selezione dell'estensione della finestra mestruale si può andare dal 15 all'80%) lamenta attacchi in qualche modo correlati alle mestruazioni, mentre solo l'8-10% presenta una PMM.

Gli attacchi mestruali, qualunque sia il criterio utilizzato per definirli, si presentano sotto forma di emicrania senz'aura (l'aura è riscontrabile solo in casi eccezionali); in genere ad ogni ciclo si associa un attacco molto severo, di lunga durata (anche superiore alle canoniche 72 ore della classificazione IHS), accompagnato da imponenti fenomeni vegetativi, particolarmente refrattario al trattamento farmacologico e con un'alta probabilità di recidivare .

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico all'emicrania mestruale, essa necessita ovviamente, data la relativamente bassa frequenza degli attacchi, innanzitutto della corretta prescrizione di un sintomatico specifico. L'uso di eventuali strategie di profilassi va riservato solo a casi particolarmente resistenti ed invalidanti. Come è noto, nel trattamento sintomatico dell'emicrania mestruale vengono impiegate le stesse classi di farmaci utilizzate nell'emicrania tout-court, e dunque triptani, derivati ergotaminici, antinfiammatori non steroidei, analgesici vari ed antiemetici, da soli o in formulazioni di combinazione . La preferenza iniziale deve sempre essere accordata ai triptani, per la nota capacità di controllare sia i sintomi dolorosi che quelli di accompagnamento, ed anche perché per alcuni di essi, in particolare il sumatriptan, esistono studi specifici che dimostrano una notevole efficacia nella gestione dell'attacco di emicrania mestruale . Il sumatriptan, capostipite di questa classe molecolare, ha infatti storicamente accumulato evidenze di efficacia derivanti da un maggior numero di trials, rispetto agli altri triptani entrati successivamente in commercio; inoltre, più di tutti gli altri è stato studiato specificamente nell'emicrania mestruale. Negli studi in cui veniva valutata la capacità di ottenere un sollievo dal

dolore (cioè una riduzione dell'intensità del dolore da grave a lieve o da moderato ad assente) a due ore dall'assunzione del farmaco antiemigranico, sia la formulazione sottocutanea sia la formulazione orale si sono dimostrate significativamente più efficaci del placebo. Il dato ottenuto da Nett et al. (2003), è ancora più confortante, in quanto dimostra la possibilità del sumatriptan in formulazione orale (sia 100 mg che 50 mg) di ottenere la condizione di totale benessere dal dolore a due ore dall'assunzione in una percentuale elevata di pazienti sofferenti di emicrania mestruale (51% e 47% rispettivamente per le due dosi) quando la compressa venga assunta nella fase iniziale del dolore, cioè prima che l'insorgenza di un eventuale fenomeno di allodinia comprometta il buon risultato analgesico del triptano.

Cefalee del bambino

In Italia, secondo recenti statistiche, il mal di testa è il disturbo più frequente in età pediatrica e colpisce con emicrania e cefalea muscolo-tensiva circa il 30% dei bambini in età scolare (6-10 anni) e il 14% degli adolescenti dopo la pubertà (12-17 anni); nei casi più gravi questi episodi minano le capacità del soggetto sia in ambito scolastico che sociale. La cefalea è molto frequente anche fra i più piccoli, ma nella fascia di età al di sotto dei sei anni è più difficile da classificare, dal momento che spesso i bambini non sono in grado di descrivere con precisione il tipo di dolore che provano. Fino alla pubertà il mal di testa colpisce maschi e femmine allo stesso modo. Dai dodici- tredici anni in poi, invece, colpisce molto più spesso le ragazze, a causa dei cambiamenti ormonali che iniziano con lo sviluppo.

La cefalea in età evolutiva presenta aspetti biologici, psicologici e ambientali legati all'età che impongono un approccio diagnostico e terapeutico specifico. Il bambino non può essere considerato un "piccolo adulto" per cui i criteri di classificazione internazionali, messi a punto per l'adulto, hanno mostrato dei limiti di applicabilità nelle cefalee del

bambino, tanto da ritenere necessario modificare alcuni parametri diagnostici. In particolare si fa riferimento alla unilateralità, all'intensità del dolore, alla qualità pulsante, alla maggiore presenza di sintomi gastrointestinali, all'aggravamento del mal di testa con l'attività fisica di routine, alla minore frequenza di sintomi di accompagnamento come nausea, vomito, foto e fonofobia.

I bambini possono soffrire di mal di testa cronici (cefalee primarie, tra cui le più diffuse sono la cefalea muscolo-tensiva e l'emicrania) o acuti (cefalee secondarie). In quest'ultimo caso il mal di testa è occasionale ed è il sintomo di altri disturbi primari, quali:

- infezioni: nel caso, per esempio, dell'influenza, della sinusite (infiammazione dei seni paranasali), o della meningite (infiammazione delle meningi);
- traumi: dovuti a cadute o piccoli infortuni alla testa;
- problemi a denti e mandibole;
- problemi agli occhi, per esempio una miopia.

Emicrania emiplegica

L'emicrania emiplegica (HM) è una varietà rara di emicrania con aura ed è caratterizzata dalla presenza di debolezza motoria durante l'aura. Se ne riscontrano due forme principali, a seconda della storia familiare. Nel primo caso si tratta di pazienti che hanno almeno un consanguineo di primo o di secondo grado con aura e debolezza motoria; questa forma viene definita emicrania emiplegica familiare (FHM). Nel secondo caso i pazienti non presentano una storia familiare e mostrano un quadro definito come emicrania emiplegica sporadica (SHM). La prevalenza dell'HM è 1:10.000, con una frequenza analoga tra le due forme. Gli attacchi dell'HM sono caratterizzati da debolezza motoria associata costantemente a sintomi di

aura, in particolare disturbi sensitivi, visivi e del linguaggio. Inoltre, più del 70% dei pazienti presenta sintomi di tipo basale. Attacchi gravi possono verificarsi sia nella FHM sia nella SHM, con emiplegia prolungata, confusione, coma, febbre e crisi epilettiche. Il quadro clinico comprende anche segni cerebellari permanenti (nistagmo, atassia, disartria) e, meno spesso, vari tipi di crisi epilettica e deficit cognitivo. La FHM viene trasmessa come carattere autosomico dominante. I tre geni-malattia identificati codificano per trasportatori ionici (CACNA1A, ATP1A2 e SCN1A). La diagnosi molecolare consente lo screening di questi tre geni. L'approccio terapeutico è uguale a quello per le altre varietà di emicrania con aura, ad eccezione dei triptani, che sono controindicati per la FHM/SHM. In base alle nuove evidenze patofisiologiche, sembra promettente l'impiego di alcuni agenti antiepilettici. La prognosi è di solito buona.

Mal di testa e stress

Lo stress è il fattore scatenante diagnosticato con maggior frequenza. Sia esso di tipo fisico o emotivo, "buono" o "cattivo", è ormai una componente imprescindibile della vita moderna.

Gli eventi che provocano lo stress emotivo sono in grado di scatenare l'emicrania. Si ritiene che chi soffre di emicrania abbia reazioni emotive più accentuate e reagisca velocemente alle situazioni di stress. Nei periodi di stress emotivo vengono rilasciate diverse sostanze chimiche che causano cambiamenti a livello vascolare, provocando l'emicrania. Gli attacchi sono quindi più frequenti nei periodi di maggiore stress. Tra i fattori collegati allo stress ricordiamo l'ansia, la preoccupazione, lo shock, la depressione, l'agitazione e l'affaticamento mentale. Anche reprimere le emozioni può far peggiorare l'emicrania, e la tensione muscolare causata dalle situazioni stressanti può rendere il mal di testa ancora più doloroso. Dopo un periodo stressante si può avere un periodo in cui ci si sente giù di morale che, a sua volta, è in grado di scatenare l'emicrania: si tratta di una delle possibili cause di quei mal di testa che si ripresentano puntuali solo durante il fine settimana.

Lo stress è anche un fattore importante per quanto riguarda la cefalea tensiva. La cefalea tensiva episodica può essere connessa a situazioni

specifiche di maggiore preoccupazione, ansia o depressione e di solito può essere alleviata eliminando o evitando la situazione stressante oppure ricorrendo a farmaci da banco. Lo stress cronico e ripetuto, invece, può causare episodi di cefalea tensiva cronici, che si verificano a cadenza quotidiana o quasi. Il mal di testa è generalizzato (normalmente è distribuito come una fascia intorno al capo) e spesso è accompagnato da disturbi del sonno. Per combatterlo si può cercare di diminuire lo stress, ricorrere alla psicoterapia, al biofeedback, alle tecniche comportamentali e ai farmaci antidepressivi, sempre sotto la supervisione del proprio medico.

Per quanto sia impossibile evitare completamente lo stress, imparare a gestirlo consente di contenere gli episodi di mal di testa.

Mal di testa e gravidanza

Nell'80 per cento circa delle donne incinte che soffrono di mal di testa gli attacchi cessano prima della fine del terzo mese e non si ripresentano fino al momento del parto. Si ritiene che questo fatto sia causato dalla stabilizzazione ormonale.

Durante la gravidanza è consigliabile non fare uso di farmaci, a meno che siano assolutamente indispensabili. Prima di usare qualsiasi tipo di farmaco contro il mal di testa è necessario consultare il medico e tener presente che si possono rivelare efficaci anche i programmi terapeutici non farmacologici.

Tumore al cervello

In rari casi il mal di testa è provocato da un tumore al cervello. Il mal di testa può essere uno dei primi sintomi del tumore al cervello, oppure può comparire in fase più avanzata, a seconda della collocazione del tumore. L'aumento progressivo e inesorabile del dolore oppure il cambiamento improvviso delle caratteristiche del mal di testa dovrebbero mettere in allerta il medico. La maggior parte dei tumori al cervello, comunque, è accompagnata, oltre che dal mal di testa, anche da altri sintomi neurologici, come le convulsioni, il cambiamento della personalità o la debolezza generalizzata.

Si dovrebbe sempre indagare sugli episodi di mal di testa da sforzo, ad esempio quelli che iniziano dopo aver corso, tossito, starnutito o essere andati in bagno, per escludere la presenza di un tumore al cervello.

Bruxismo

Molte persone hanno l'abitudine di digrignare i denti, durante il giorno o durante la notte senza rendersene conto. Questo disturbo, detto bruxismo, può essere provocato da una malocclusione dentale, dallo stress o dalla preoccupazione eccessiva. L'eccessiva attività muscolare a volte dà origine a spasmi muscolari e al mal di testa che, nella maggior parte dei casi, viene classificato come cefalea tensiva. Il dentista spesso è in grado di alleviare i sintomi, applicando un piccolo apparecchio all'arcata superiore che si indossa solo durante il sonno. In determinati casi possono rivelarsi utili i farmaci, la ginnastica, il biofeedback e altre tecniche di riduzione dello stress.

Negli ultimi anni, l'aumento della consapevolezza che i dolori del volto e il mal di testa possono essere causati da problemi dentali ha permesso a molte persone di trarre benefici da cure dentistiche appropriate.

Mal di testa del weekend

Chi soffre di emicrania e nel fine settimana riferisce episodi di mal di testa provocati dall'eccessivo numero di ore di sonno, dovrebbe cercare di svegliarsi sempre alla stessa ora, sia nel fine settimana sia nei giorni feriali, e di mantenere un ritmo sonno-veglia regolare per tutta la settimana. E' fondamentale che chi soffre di emicrania dorma a sufficienza, perché l'affaticamento eccessivo è in realtà il fattore scatenante più comune dell'emicrania.

Caffè e mal di testa

Se si cessa improvvisamente di fare uso di caffè, si può verificare una vasodilatazione improvvisa e un mal di testa da astinenza da caffeina. La caffeina è anche uno stimolante, quindi ci si può sentire giù quando il suo effetto cessa. Questo tipo di mal di testa è molto frequente tra i consumatori assidui di caffè. Uno dei fattori che contribuiscono alla comparsa del mal di testa solo nel fine settimana o durante le vacanze è l'astinenza da caffè: se una persona di solito consuma grandi quantità di sostanze contenenti caffeina nei giorni feriali, una cefalea da rebound o mal di testa da astinenza si può verificare durante il fine settimana o le vacanze, quando tali quantità non vengono consumate. Il meccanismo che causa il dolore probabilmente è dovuto alla vasodilatazione delle arterie che irrorano il

cervello. Il mal di testa può essere continuo e generalizzato e durare per intere settimane. Per diminuire la gravità del mal di testa da astinenza è possibile diminuire con gradualità il consumo di prodotti che contengono caffeina.

Mal di testa e allergie

La relazione tra le allergie e il mal di testa è tuttora controversa. Molti pazienti affetti da emicrania attribuiscono le loro reazioni a determinati alimenti a un disturbo di tipo allergico, nella maggior parte dei casi però non hanno ragione. La stragrande maggioranza degli alimenti connessi all'emicrania contiene aminoacidi vasoattivi o neuroattivi, come la tiramina, la dopamina la feniletilammina o il glutammato monosodico, che sono in grado di scatenare l'emicrania: non si tratta quindi di una reazione allergica.

Il sistema nervoso dei pazienti affetti da emicrania, che è più sensibile del normale, favorisce l'insorgenza di attacchi provocati da determinati odori, profumi o condizioni di illuminazione. Quando c'è una vera allergia a un composto presente nell'aria, i tessuti nasali o respiratori reagiscono perché i globuli bianchi vengono coinvolti nel processo infiammatorio che scatena l'allergia; vengono rilasciate sostanze chimiche che provocano la congestione nasale, il naso che cola e gli starnuti, che di solito vengono classificati come rinite allergica.

Le ricerche condotte sui pazienti affetti da emicrania per valutare le anomalie del sistema immunitario e dei globuli bianchi responsabili delle infezioni non hanno dimostrato alcuna connessione tra l'allergia e l'emicrania, tuttavia chi soffre di emicrania ha maggiori probabilità di soffrire anche di allergie e di asma. Il denominatore comune di questi tre disturbi è il ruolo svolto dai processi infiammatori.

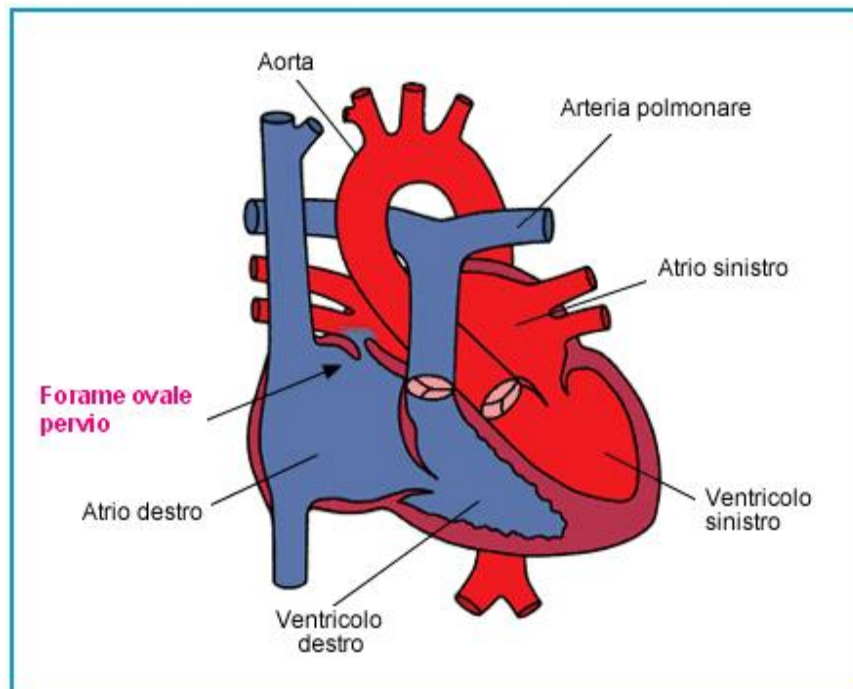
Alcune persone soffrono di problemi respiratori o allergie stagionali che causano in tutto o in parte il mal di testa da sinusite o da "naso chiuso". Gli esami e i test diagnostici sono in grado quasi sempre di isolare questi problemi e di contribuire nello specifico alla loro risoluzione.

In alcuni casi i pazienti affetti da emicrania o da altri tipi di mal di testa possono soffrire di mal di testa collegato a disturbi allergici. La reazione

allergica può aggravare il mal di testa o l'emicrania normale, oppure può aumentare il numero degli episodi.

Alcune persone che soffrono di emicrania possono presentare i sintomi della congestione nasale o della sinusite durante gli attacchi di emicrania: questi episodi non devono essere scambiati per mal di testa da sinusite né per sinusite, ma devono essere diagnosticati e curati come emicrania.

Forame ovale pervio (FO)



Il forame ovale (FO) è l'orifizio del cuore che nel feto permette il passaggio del sangue fra atrio destro e sinistro (shunt destro-sinistro). Normalmente, tale orifizio, si chiude spontaneamente durante lo sviluppo anche se, in circa il 25-30% degli individui, rimane parzialmente o del tutto aperto senza comportare alcun disturbo.

In alcuni soggetti, il forame ovale pervio (PFO), a causa di un patologico aumento di pressione nell'atrio destro (ipertensione polmonare) o a causa della grandezza dell'apertura, può comportare seri problemi: in tal caso il FO deve essere chiuso chirurgicamente (oggi con tecnica transcutanea mediante catetere) per impedire che eventuali emboli venosi, dall'atrio destro attraverso quello sinistro, entrino nel circolo cerebrale (causando ictus) senza poter essere arrestati dal circolo polmonare che viene scavalcato.

La pervietà del forame ovale (PFO), pur essendo un difetto il più delle volte innocuo, si riscontra molto frequentemente sia nei pazienti emicranici che in quelli colpiti da ictus cerebrale. L'incidenza della PFO aumenta particolarmente (del doppio) nei pazienti affetti da emicrania con aura, mentre tale incidenza in quelli affetti da emicrania senz'aura è sovrapponibile a quella della popolazione generale (PFO nel 25-30% degli individui). Con tali dati si correlano le evidenze scientifiche del legame tra PFO ed emicrania con aura ed accidenti ischemici cerebrali transitori giovanili.

Inoltre, la presenza di emicrania si riscontra due volte di più nei soggetti con ictus criptogenico (senza cause individuabili) associato a PFO, rispetto ai soggetti senza shunt destro-sinistro.

La PFO, pertanto, non è poi così scevra da pericoli e potrebbe essere legata ad un processo più generale che interessa sia l'emicrania che l'ictus.

E' noto, infatti, da tempo che l'emicrania costituisce un potenziale fattore di rischio per l'ictus cerebrale ischemico. Numerosi studi hanno appurato che il rischio di ischemia cerebrale (rispetto a quello delle donne non emicraniche) è dell'1,83 % nelle donne che soffrono di emicrania senz'aura, del 2,27% in quelle che soffrono di emicrania con aura e dell'8,87% nelle donne emicraniche fumatrici e che utilizzano contraccettivi orali.

La patogenesi non è conosciuta ma molti studi ipotizzano un meccanismo biochimico comune tra emicrania ed ictus.

La PFO è uno dei fattori predisponenti all'ictus negli emicranici ma dal momento che si riscontra frequentemente nella popolazione, un altro fattore deve essere presente per incrementare tale rischio di ictus: per es. un grado

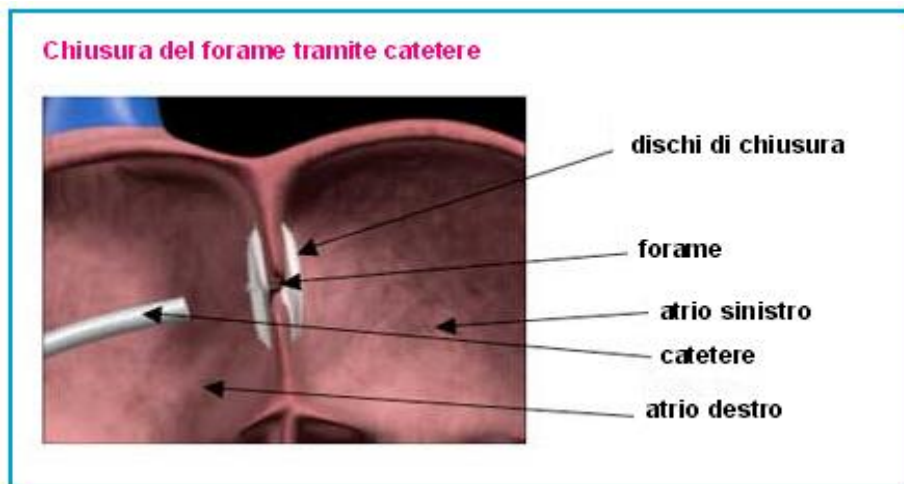
di ampiezza del FO, tale da permettere un ampio shunt e quindi una maggiore possibilità di passaggio di emboli.

Le tecniche diagnostiche più adeguate per la diagnosi di PFO sono Il Doppler transcranico e L'Ecocardiogramma transesofageo.

Recenti studi, inoltre, hanno evidenziato che l'intervento di chiusura del forame ovale determina una riduzione della frequenza e della gravità delle crisi emicraniche ed, in alcuni casi, la loro scomparsa (periodo di osservazione 6-24 mesi).

Alcuni autori ammettono l'azione terapeutica dell'intervento ipotizzando che emboli piastrinici o altre sostanze, passando attraverso il FO (bypassando il filtro polmonare) direttamente nel circolo cerebrale, possano comportarsi da fattori scatenanti le crisi, mentre altri negano tale ipotesi in quanto gli emboli, di solito, raggiungono le zone anteriori del cervello che non sembrano implicate nello scatenamento delle crisi. Molte, poi, sono le critiche inerenti la validità degli studi sull'efficacia dell'intervento di chiusura del FO nell'emicrania:

1. l'emicrania migliora spontaneamente con l'avanzare dell'età e gli studi non avevano pazienti di controllo non cefalalgici cui paragonare i dati;
2. l'effetto placebo nell'emicrania è alto;
3. molti dei pazienti studiati assumevano aspirina e clopidogrel che hanno una certa azione preventiva sull'emicrania;
4. gli studi di tipo retrospettivo utilizzati (in cui i pazienti venivano analizzati a ritroso nel tempo, chiedendo loro quale fosse la frequenza e l'intensità delle crisi, prima dell'intervento) sono poco attendibili, basandosi sulla memoria dei pazienti.



Recenti lavori hanno mostrato, poi, che molti pazienti dopo la chiusura del FO migliorano mentre altri presentano nuove crisi di emicrania.

Infine, nonostante l'intervento di chiusura transcatetere del forame ovale sia una metodica abbastanza sicura, non è scevra da complicanze: dispnea e palpitazioni transitorie, tachicardia parossistica sopraventricolare, flutter atriale (necessità di pace-maker), fibrillazione atriale, microembolia cerebrale.

Per chiarire il problema sono necessari, pertanto, studi prospettici con "pazienti di controllo", non cefalgici.

L'intervento di chiusura del forame ovale pervio, in conclusione, non può essere considerato, allo stato attuale, una cura per l'emicrania ma deve essere attuato in presenza di alto rischio embolico.

3. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

(Fumal et al 2008)

Oltre ai farmaci e al trattamento farmacologico la cura dell'emicrania include un aspetto fondamentale che richiede poca o nessuna considerazione durante il trattamento medico: informazione ed educazione del paziente. Ciò include informazione sui meccanismi ,sulle potenziali complicazioni e le opzioni di cura dell'emicrania,ma anche monitoraggio della malattia attraverso l'uso di un diario e l'impiego di strategie che portino a cambiare stile di vita ed eliminarne le cause; nonché adeguati e tempestivi trattamenti farmacologici ed informazioni sui possibili effetti negativi.

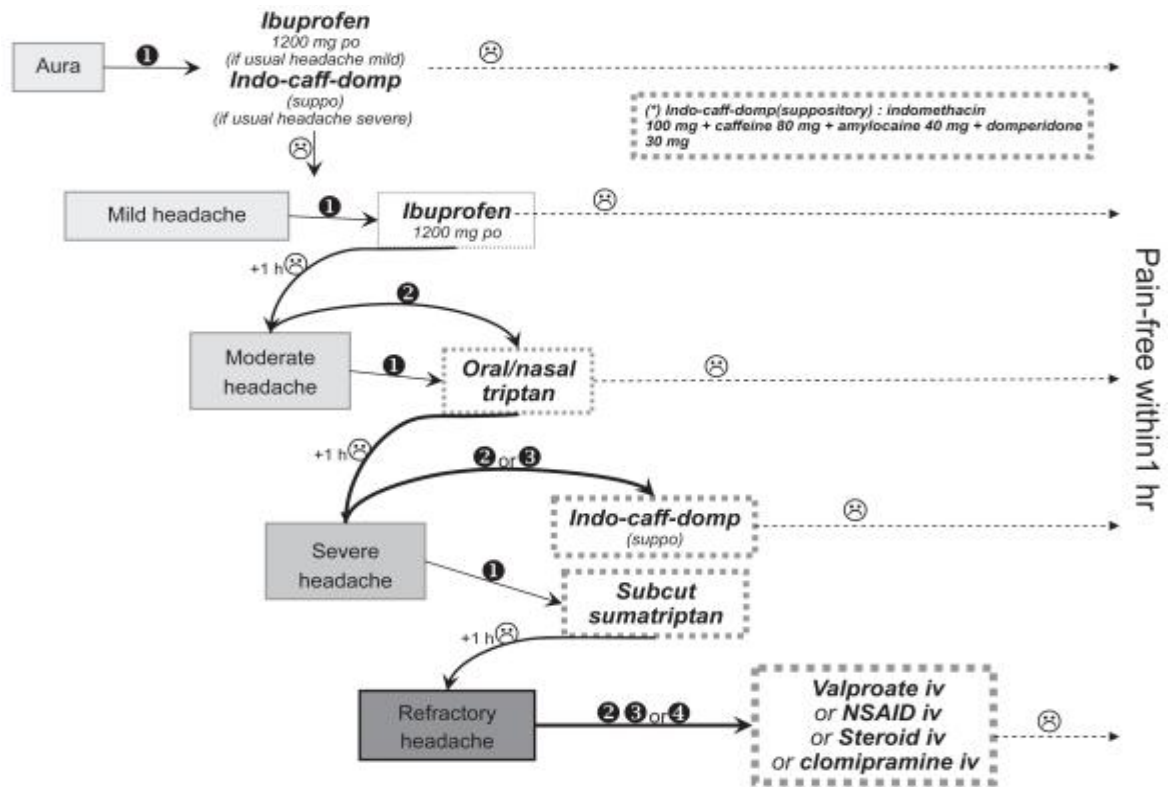
Trattamento acuto

Nei pazienti in cui il mal di testa si presenta sporadicamente è sufficiente intervenire al momento dell'attacco. Una volta prese in considerazione le preferenze del paziente e le eventuali controindicazioni bisognerebbe seguire alcune regole(Godsby et al. 2002):

- Il farmaco dovrebbe essere preso appena viene riconosciuto il mal di testa;
- La dose di farmaco dovrebbe essere sufficientemente elevata per essere efficace(ciò è importante per i FANS che necessitano di un dosaggio elevato,es. da 600 a 1200mg di ibuprofene);
- La contemporanea somministrazione di farmaci antiemetici e pro-cinetici (es. domperidone, metoclopramide) è in grado di facilitare l'assorbimento del farmaco e migliorare quindi velocità d'azione ed efficacia;
- Infine è importante ricordare che la severità e la risposta al trattamento variano a seconda degli attacchi.

I pazienti possono perciò richiedere una prescrizione per vari farmaci di potenza crescente in modo da gestire i loro attacchi a seconda dell'intensità combinando una strategia “diversificata”(scelta del farmaco in base alla gravità dell'attacco) e “per gradi all'interno dell'attacco”.

Esempio di trattamento “stratificato” e “per gradi all'interno dell'attacco”:



Farmaci anti-emicrania non specifici

I farmaci di prima scelta per il trattamento dell'emicrania di grado lieve o moderato sono gli analgesici e i FANS.

La prova dell'efficacia dei trattamenti anti emicrania è stata ottenuta in almeno un esperimento placebo-controllato per acido acetilsalicilico(sopra i 1000mg),paracetamolo(1000mg),fenazone(1000mg),metamizolo(1000mg), ibuprofene(da 200 a 800mg), diclofenac (da 50 a 100mg) e acido tolfenamico(200mg). (Evers et al 2006).

Studi hanno mostrato la superiorità dell'ibuprofene (anche a dosi più basse 200-400mg) rispetto all'aspirina e il paracetamolo in attacchi lievi o moderati, riconoscendolo pertanto come farmaco di prima scelta tra i FANS (Nebe et al 1995). La combinazione di analgesici e/o FANS alla caffeina aumenta la loro efficacia ma aumenta anche il rischio di sensibilizzazione e cronicizzazione (Di Monda et al 2003; Diener et al 2005; Goldstein et al 2006).

Farmaci anti-emicranici specifici

I vantaggi di ergotamina tartrato sono il basso costo,la durata d'azione e la lunga esperienza clinica. I maggiori svantaggi sono la mancanza di precisione sulla dose efficace,la sua potenza e gli effetti vasocostrittori generalizzati e il fatto che può indurre aumento degli episodi di emicrania anche con dosi molto basse, specialmente se combinata alla caffeina (Evers et al 1999).C'è quindi una condivisione a livello internazionale sul fatto che non convenga proseguire con l'uso degli ergot derivati,tranne che nei casi di pazienti che già ne fanno uso con eccellenti risultati e buona tolleranza . La diidroergotamina (DHE)per via parenterale,al contrario, costituisce un efficace trattamento negli attacchi di emicrania (Colman et al 2005). Può essere utile negli attacchi prolungati e/o resistenti,ma deve essere limitata all'uso ospedaliero. L'efficacia della DHE intranasale è però inferiore a quella del Sumatriptan (Boureau et al 2000).

Durante gli ultimi dieci anni, la scoperta dei 5-HT_{1B/1D} agonisti, i triptani, ha portato ad una svolta nel trattamento dell'emicrania. I triptani sono agonisti selettivi dei recettori 5-HT₁ in grado di indurre vasocostrizione dei grossi vasi cerebrali e inibire il rilascio sia dei peptidi vasoattivi dalle terminazioni nervose trigeminali, sia la trasmissione degli input nocicettivi a livello centrale mediante stimolazione dei recettori 5HT_{1D} (Humphrey and Goadsby 1994). Al Sumatriptan, il pioniere dei triptani, sono seguiti una serie di triptani (Zolm-, Nora-, Riza-, Ele-, Almo-, Frovatriptan) sviluppati per correggere i difetti del Sumatriptan. I risultati di una serie di esperimenti condotti con i triptani, incluso lo studio di Ferrari et al (2001) indicano che il triptano nella forma sottocutanea (6mg) ha la migliore efficacia e la più rapida velocità d'azione. Esistono in qualche misura differenze tra i triptani orali, ma la loro importanza clinica è incerta e in pratica ogni paziente deve scoprire qual è il triptano che gli dà i risultati migliori. Ad ora, la principale ragione per non considerare i triptani come la prima cura per gli attacchi di emicrania è il prezzo elevato e i loro effetti cardiovascolari (Dodick et al 2004). Nei casi gravi l'efficacia del Sumatriptan iniettabile per l'eliminazione del dolore nel giro di due ore è doppia o tripla rispetto agli ergot derivati o FANS presi in alte dosi per via orale. Se si considerano gli attacchi di una certa gravità, il vantaggio terapeutico dei triptani orali è chiaramente maggiore rispetto agli analgesici semplici e ai FANS.

I triptani non sono risolutivi dei problemi dei pazienti, e per quanto riguarda la forma orale sono inefficaci in circa il 30% degli attacchi. Il potenziamento dell'effetto terapeutico dei triptani orali si ottiene combinandoli con un FANS, il quale oltre ad eliminare il dolore riduce la frequenza degli attacchi. Tale beneficio è stato dimostrato da studi placebo controllati con combinazioni di Sumatriptan-Naprossene sodico e Almotriptan-Aceclofenac (Shoenen et al 2008). Normalmente gli oppiacei non trovano spazio nella gestione degli attacchi di emicrania, perché potrebbero creare cefalee da abuso di farmaci. Eccezionalmente tuttavia si possono usare con cautela in alcuni casi combinandoli con altri analgesici orali o con iniezioni nei casi di attacchi più resistenti.

La risposta alla malattia, la ripresa delle normali attività quotidiane e il consenso da parte del paziente alla terapia, sono elementi clinicamente ed economicamente importanti per la selezione di una terapia ottimale. Dagli

studi condotti da Davies et al (2000) sul trattamento dell'emicrania acuta è emerso che:

- il 90% dei pazienti si dichiarava soddisfatto del trattamento quando il dolore scompariva dopo 2 ore dalla somministrazione del farmaco;
- quando persisteva un lieve dolore il 60-80% si mostrava comunque a favore della terapia;
- la percentuale scendeva a meno del 10% quando rimaneva un dolore da moderato a severo.

Un rapido sollievo e il ritorno alle normali attività quotidiane sono i principali fattori correlati con il trattamento e l'accettazione da parte del paziente (Pradel et al 2006).

Profilassi

La profilassi antiemicranica deve essere impostata per ogni paziente tenendo conto dello stato di salute, delle richieste e aspettative, della sua storia, del tipo di emicrania e delle comorbidità.

Trattamento farmacologico

La maggior parte dei farmaci antiemicranici usati per la profilassi non sono specifici e la loro efficacia si basa su dati empirici.

Le quattro classi più rappresentate sono:

- β -bloccanti(es. propranololo)
- Anticonvulsivanti (solo alcuni es. Valproato e Topiramato)
- Antagonisti dei recettori serotoninergici (principalmente Metisergide)

- Calcio antagonisti (ma solo Flunarizina e Verapamil)
- In minor misura i triciclici

Negli ultimi anni a questi si sono aggiunti alcuni farmaci totalmente diversi:

i simulatori metabolici come la riboflavina e coenzima Q10; i Sali di magnesio; il lisinopril (ACE inibitore); il candesartan (antagonista del recettore dell'angiotensina²) e alcune piante come il petasites e il tanacetum parthenium.

Prima di iniziare un trattamento profilattico è essenziale discuterne accuratamente con il paziente. Secondo le linee guida introdotte da una task force dell' European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Evers 2006) si può considerare di intraprendere un trattamento profilattico quando si verifica almeno una delle seguenti condizioni :

1. La qualità della vita, il lavoro o la frequenza scolastica sono gravemente compromessi;
2. Si hanno più di due attacchi al mese;
3. Non si ha risposta al trattamento farmacologico per gli attacchi acuti;
4. Si verifica frequente e intensa aura.

Uno strumento utile sia ai pazienti che ai medici per monitorare la terapia preventiva sono i "diari del mal di testa".

Per ogni farmaco bisogna iniziare con una dose bassa e aumentare gradualmente fino alla dose minima efficace in modo da ridurre al massimo gli effetti collaterali. I pazienti devono essere informati del fatto che occorra molto tempo prima che si possa trovare un trattamento efficace e che il primo farmaco non sempre è quello giusto. Secondo alcuni criteri internazionali (Tfelt-Hansen et al 2000b) la profilassi dell'emicrania ha successo se ha una riduzione al 50% degli attacchi entro 3 mesi. Se il primo

periodo risulta favorevole, senza causare effetti collaterali importanti, allora si continua per 6-8 mesi. Trascorso questo periodo, se i pazienti sono soddisfatti dei miglioramenti, si può gradualmente e lentamente diminuire la dose per 6-8 settimane fino ad arrivare ad interrompere il trattamento. Se si ha un aggravamento clinico durante il “tapering”, viene ripristinata la dose iniziale. Se il trattamento non ha successo, bisogna aumentare la dose fino al massimo consentito o scegliere un altro trattamento preventivo (D’Amico e Lanteri-Minet 2006)

Tuttavia, come mostrano alcuni studi, i pazienti giudicano l’efficacia come l’aspetto più importante e preferiscono i trattamenti che possono dare i risultati migliori anche se si possono verificare eventi avversi e servono somministrazioni frequenti.

L’EFNS propone come prima scelta nella prevenzione dell’emicrania:

β -bloccanti (metoprololo e propranololo); calcio antagonisti (flunarazina); anticonvulsivanti (acido valproico e topiramato) mentre amitriptilina, bisoprololo, petasites e naprossene sono farmaci di seconda scelta perché hanno dimostrato una minore efficacia e una maggiore presenza di effetti collaterali. Classificano come farmaci di terza scelta: gabapentin, riboflavina, partenio, coenzima Q10, candesartan, lisinopril, magnesio e metisergide.

Si potrebbe obiettare a tale tesi il fatto che non ci sono prove evidenti sulla differente efficacia dei β -bloccanti e che gli effetti bronco costrittori e gli effetti indesiderati sul SNC non favoriscono il propranololo come prima scelta all’interno della classe. Né esiste ragione per favorire la petasites, la riboflavina, il partenio o il candesartan.

Anche l’amitriptilina è difficilmente classificabile dal momento che la sua efficacia nella risoluzione dei problemi di emicrania non è stata dimostrata. Nonostante ciò negli USA è talmente popolare che l’Headache Consortium l’ha proposta come prima tra i farmaci antiemicrania, forse perché gli esperti americani hanno a che fare per lo più con emicranie complicate dall’abuso di farmaci e/o mal di testa di tipo tensivo, nei quali l’uso di amitriptilina può risultare utile. Fino ad ora la lamotrogina è l’unica sostanza che si sia dimostrata efficace nella prevenzione dell’emicrania, ma solo di quelle che presentano l’aura (D’Andrea et al 1999; Lampl et al 2005).

Considerando questi aspetti i farmaci nella prevenzione dell'emicrania potrebbero essere divisi in due gruppi:

1. Sostanze “forti”, caratterizzati da alta efficacia, rapidità d'azione e alta incidenza di effetti collaterali;
2. Sostanze “meno forti” con una minore efficacia e velocità d'azione ma chiaramente anche con minori effetti collaterali.

È ovvio iniziare la profilassi in pazienti con una frequenza di attacchi relativamente bassa (da 2 a 4 al mese) con sostanze appartenenti al gruppo delle “meno forti”. Si può perciò dare la preferenza alla riboflavina che presenta un eccellente profilo riguardo all'efficacia, informando il paziente che l'effetto non si potrà notare prima di 6/8 settimane dall'inizio del trattamento. Inoltre l'associazione della riboflavina al metoprololo o al bisoprololo consente di ridurre al minimo i β -bloccanti ad una dose ben tollerata. Grazie alla sua eccellente tollerabilità, la riboflavina può essere somministrata a bambini e adolescenti e se fosse necessario anche in gravidanza.

Nei pazienti con attacchi più frequenti (più di 4 al mese) si può garantire una maggiore rapidità d'azione con valproato e topiramato. Se queste sostanze non dovessero risultare efficaci è comunque opportuno provare verapamil, metisergide o sartani. Se le monoterapie risultano inefficaci prima di passare alle sostanze “forti” sarebbe opportuno provare con l'associazione di farmaci appartenenti al gruppo delle “meno forti” (Schürks et al 2008). Fino ad ora non c'è ancora grande adesione per quanto riguarda l'inserimento del gabapentin o degli altri anticonvulsivanti di nuova generazione nell' “armamentario” dei farmaci antiemicrania.

Tossina botulinica

Tutti gli esperimenti di iniezioni pericraniche di tossina botulinica A (BTX-A) come trattamento preventivo sono falliti, mostrando però una certa efficacia nelle emicranie episodiche e nel mal di testa di tipo tensivo (Silberstein et al 2005; Mathew et al 2005; Relja et al 2007; review by Delstanche and Schoenen 2006).

4. TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Il **biofeedback** è una metodica che è stata perfezionata nel corso degli ultimi 20 anni e che si è dimostrata utile nel trattamento di alcune forme di cefalea come l'emicrania. Combina la moderna tecnologia con antiche pratiche orientali e con acquisizioni della psicologia. Si fa uso di dispositivi piuttosto complessi per monitorare accuratamente varie funzioni dell'organismo, come frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura, tensione muscolare e l'attività elettrica cerebrale. Fornendo all'individuo informazioni sul livello di queste attività, il biofeedback consente di imparare a controllare una funzione dell'organismo che risulta alterata. La tecnica si basa su un sistema di informazione a feedback, il soggetto ascolta un suono di frequenza proporzionale al livello di contrazione muscolare del distretto interessato, rilevato con elettromiografia (EMG). Con questa tecnica associata a metodi di rilassamento, il paziente con emicrania non solo impara a ridurre l'attività elettromiografica del muscolo frontale o dei muscoli trapezi, ma mostra anche una sensibile riduzione della frequenza della cefalea.

L'utilizzo di una combinazione di biofeedback e training autogeno è risultato efficace nella profilassi dei pazienti emicranici, in quanto capace di ridurre la frequenza di attacchi attraverso il controllo dei disturbi d'ansia.

Poiché il 50% dei pazienti con problemi di cefalee soffre anche di algie cervicali di varia eziologia, trova spesso utilità l'impiego della **TENS** (stimolazione elettrica nervosa transcutanea) che viene applicata mediante un apparecchio non più grande di un pacchetto di sigarette.

La **fototerapia**, ovvero l'esposizione a brevi sedute di "bagni di luce", è indicato in quelle forme di emicrania con associata sintomatologia depressiva, disturbi del ritmo sonno-veglia e disturbi perimestruali.

5. TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'iter diagnostico

L'intervento chirurgico per la cura dell'emicrania viene preceduto da un test specifico in più fasi per stabilire se rappresenta l'opzione adeguata per il paziente. In sostanza l'iter prevede la compilazione di un questionario per definire il tipo di emicrania.

Dopo la valutazione dei dati, il paziente viene contattato per fissare una visita in uno dei centri per il trattamento chirurgico dell'emicrania dove vengono individuati i cosiddetti punti trigger.

Una volta localizzati i punti trigger si procede al test del Botox. Successivamente per un periodo di otto settimane il paziente annota le modificazioni dei sintomi in un diario dell'emicrania. Se in questa fase sperimentale i disturbi migliorano notevolmente, il medico discute col paziente la possibilità di un intervento chirurgico.

La terapia chirurgica dell'emicrania non è una panacea e non si addice a ogni paziente, ma simulando l'effetto dell'intervento con il Botox, il test di valutazione costituisce uno strumento affidabile per determinare a priori il successo dell'intervento.

Test del Botox

Da alcuni anni l'emicrania viene trattata con successo con la tossina botulinica di tipo A (Botox). La maggior parte degli studi scientifici a riguardo proviene dagli USA e anche in Italia la terapia sta cominciando a riscuotere grande popolarità. La tossina botulinica di tipo A è una proteina naturale che inibisce la produzione del neurotrasmettitore acetilcolina e quindi la trasmissione degli impulsi nervosi alla muscolatura, rilassandola.

L'interazione fisiologica fra nervi e muscoli viene modificata solo temporaneamente. Trascorsi due o tre mesi, l'azione della tossina botulinica cala e viene ripristinato lo stato normale con la produzione di acetilcolina e la riattivazione del muscolo.

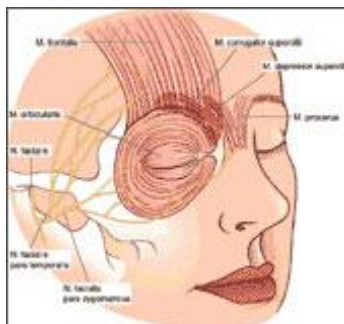
L'intervento chirurgico dell'emicrania

La terapia chirurgica dell'emicrania consiste nel ridurre la pressione di una delle branche del nervo trigemino. La scoperta di questo metodo da parte di alcuni medici statunitensi è avvenuta casualmente nell'ambito di uno studio estraneo all'emicrania.

L'indagine riguardava infatti la rimozione del corrugatore, piccolo e breve muscolo posizionato in area sopraciliare, per ovviare al problema delle rughe interciliari (rughe glabellari). In una successiva analisi condotta su 314 pazienti, 39 riferivano di avere sofferto di emicrania prima dell'intervento. Di questi 39, 31 confermavano che a un anno dall'intervento l'emicrania era totalmente scomparsa o si era sensibilmente attenuata.

Muscolo corrugatore

I muscoli corrugatori hanno una funzione prettamente mimica, sono responsabili esclusivamente della formazione delle “rughe di disapprovazione”, ma non del movimento palpebrale. Per rimuovere il muscolo corrugatore, il chirurgo pratica nella piega palpebrale una piccola incisione invisibile dopo poco tempo. Nell'intervento il nervo situato all'interno del muscolo non viene né rimosso, né danneggiato. Obiettivo della rimozione del muscolo è evitare l'irritazione del nervo nell'area trigger sopraciliare responsabile dell'emicrania.



I punti dolorosi alle tempie possono essere trattati chirurgicamente secondo lo stesso metodo. Con la chirurgia mini invasiva si accede attraverso l'area temporale coperta dai capelli per escludere un'altra branca nervosa. La

terza possibilità è intervenire su un nervo della nuca.

E' fondamentale localizzare le aree ed effettuare sempre il test del Botox per valutare l'adeguatezza dell'intervento chirurgico.

I risultati dell'intervento a lungo termine sono stati rilevati su centinaia di pazienti: il 35% era completamente libero da disturbi anche a un anno dall'operazione; per un altro 55% si erano dimezzati la frequenza degli attacchi e l'intensità del dolore.

Diario del mal di testa

Chi soffre di mal di testa dovrebbe tenere un apposito diario. Il diario va compilato ogni volta che si manifesta un attacco di mal di testa. Si devono annotare in modo accurato, e per un tempo minimo di almeno due mesi, sintomi e dettagli sulla crisi dolorosa e sul trattamento usato per curarla.

Le informazioni essenziali che devono comparire nel diario sono:

1. le caratteristiche del dolore
 - la sede (unilaterale, bilaterale, diffusa, ecc.)
 - l'intensità (lieve, moderata, forte)
 - la frequenza (n° di attacchi al giorno o al mese)
 - la durata
 - l'orario di insorgenza
2. I fenomeni associati al dolore : nausea, vomito, fastidio per le luci ed i suoni, pallore, ecc.
3. I farmaci assunti : nome dei farmaci e i risultati ottenuti
4. I fattori scatenanti:
 - alimentari: cioccolato, alcool, formaggi stagionati, ecc.

- fisici: sforzi fisici, posture anomale
- emotivi: stress, ansia, depressione
- ambientali: odori, rumori, luci intense, ecc.
- meteorologici: variazioni di clima, temperatura o altitudine
- ormonali: mestruazioni, ovulazione, pillola, gravidanza, allattamento

6. NUOVI FARMACI

Antagonisti CGRP (Doods et al. 2007; Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al 2009)

La grande speranza del futuro sono gli antagonisti del neuro peptide CGRP (calcitonin gene-related peptide), molecole implicate nella neurotrasmissione all'interno del sistema nervoso centrale. Rilasciati dai gangli trigeminali in seguito all'impulso nervoso, livelli troppo elevati di questi neuropeptidi attivano un'eccessiva vasodilatazione, provocando a catena l'infiammazione neurogena attorno al vaso e quindi il dolore.

CGRP è un peptide composto da 37 amminoacidi appartenente ad una famiglia di peptidi che comprende calcitonina, adrenomedulina e amilina.

Si conoscono due isoforme del CGRP: α -CGRP e β -CGRP.

I recettori del CGRP sono classificati come CGRP1 e CGRP2, sulla base dell'osservazione farmacologica che gli antagonisti del CGRP discriminano tra i recettori dei diversi tessuti. Questi antagonisti peptidici e i nuovi antagonisti BIBN4096, discriminano tra i recettori del CGRP del tessuto cardiaco dei topi e quelli localizzati nei vasi. Fino ad ora solo un recettore è stato identificato molecularmente e riconosciuto come calcitonina-like (CLR), appartenente alla grande famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G(GPCR). Questi recettori, soprattutto quelli della famiglia B, formano un etero dimero con una singola proteina transmembrana definita receptor activity-modifying protein (RAMP). Sono state trovate tre distinte RAMP e mostrano la selettività del CLR-recettore verso i differenti membri della famiglia di peptidi della calcitonina/CGRP. La coespressione del CLR con il RAMP1 forma il recettore per il CGRP mentre gli altri sono più selettivi per altri peptidi.

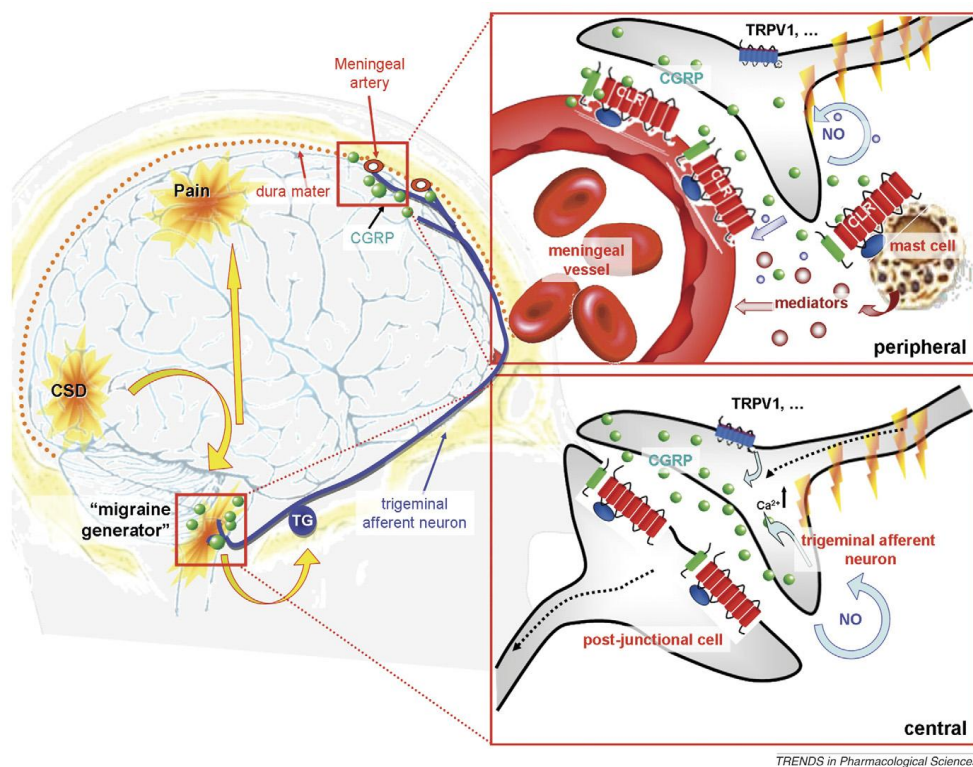
La reazione indotta dal CGRP non coinvolge soltanto AMPc, ma anche ossido nitrico (NO) e GMPc, e canali al K^+ .

Il CGRP è ampiamente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico ed è stato oggetto di molte ricerche, specialmente per quanto riguarda il sistema cardiovascolare.

CGRP ed emicrania

L'ipotesi che il CGRP possa avere un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'emicrania ha avuto un notevole sostegno negli ultimi anni (figura1). Ciò si basa non solo sul fatto che il CGRP provoca una vasodilatazione cerebrale, ma anche sulle recenti scoperte che il CGRP possa avere un importante ruolo sulle attività neuronali (Edvinsson, L. 2001), (Goadsby, P.J. 2005), (Arulmani, U. et al. 2004).

Figura1.



TRENDS in Pharmacological Sciences

Durante l'emicrania aumentano i livelli di CGRP, e la somministrazione di CGRP negli emicranici può causare una "cefalea indotta ad insorgenza ritardata" in accordo con i criteri di classificazione dell'emicrania (Lassen, L.H. 2002).

Goadsby ed Edvinsson hanno segnalato, per la prima volta, nel 1993 che il trattamento dell'attacco di emicrania con sumatriptan è in grado di ridurre i livelli di CGRP. Queste conclusioni hanno trovato conferma in un più ampio studio con l'uso di rizatriptan. Sono stati osservati i livelli plasmatici di CGRP in 45 pazienti con un attacco di emicrania, prima e due ore dopo la somministrazione di rizatriptan. Gli autori hanno concluso che la diminuzione dei livelli di CGRP corrispondeva alla scomparsa del mal di testa (Stepien, A. et al. 2003). Un altro studio con rizatriptan ha mostrato che una diminuzione dei livelli di CGRP era evidente solo nelle risposte al trattamento con rizatriptan (Sarchielli, P. et al. 2005).

Un'interessante questione, non ancora risolta, è questa: qual è il meccanismo fisiopatologico per il rilascio di CGRP durante l'emicrania?

In origine, l'emicrania era considerata un disturbo "vascolare". Effettivamente, un ipotetico percorso di ipertensione vascolare, rilascio di nitrossido endoteliale e il conseguente rilascio di CGRP NO-mediato non può essere del tutto escluso, specialmente se si considera che sembra esserci una stretta interazione tra NO e CGRP. Nei modelli preclinici, è stato dimostrato che il rilascio di CGRP nitrossido mediato e i nitrossido inibitori possono inibire la vasodilatazione neurogena durale o indotta da CGRP. Nei pazienti i donatori di nitrossido possono indurre emicrania o cefalea a grappolo, con conseguente aumento di CGRP.

Monitorando i livelli di CGRP e NO in pazienti nella fase di uno spontaneo attacco di emicrania si vede che ad una iniziale attivazione del NO segue il rilascio di CGRP (Sarchielli, P. et al. 2000). In più, si dovrebbe considerare il fatto che il NO non ha solo effetti vascolari, ma anche un'azione neuronale, come l'up regulation dell'espressione del gene del CGRP nel ganglio trigeminale dei ratti (Bellamy, J. et al. 2006).

Vi è una crescente evidenza e accettazione dell'ipotesi che il "trigger" dell'attacco di emicrania sia una disfunzione primaria nel cervello. In un modello sperimentale su animali da laboratorio è stato dimostrato che la stimolazione del tronco encefalico può causare

attivazione del sistema trigeminale vascolare con conseguente vasodilatazione CGRP-dipendente (Just, S. et al. 2005).

Un'altra interessante ipotesi è che la “cortical spreading depression”(CSD) sia il meccanismo alla base dell'attacco di emicrania. Sebbene la CSD originariamente fosse associata esclusivamente all'emicrania senza aura, c'è un' evidenza crescente che si possa verificare una CSD “clinicamente silente” nel caso di emicrania spontanea senza aura. CSD potrebbe essere la causa iniziale e primaria del rilascio di CGRP durante un attacco emicranico perché è stato dimostrato che la CSD attiva il sistema trigeminale vascolare, da cui i “trigger” NO e vasodilatazione CGRP-dipendente.

Caratterizzazione preclinica dei CGRP antagonisti

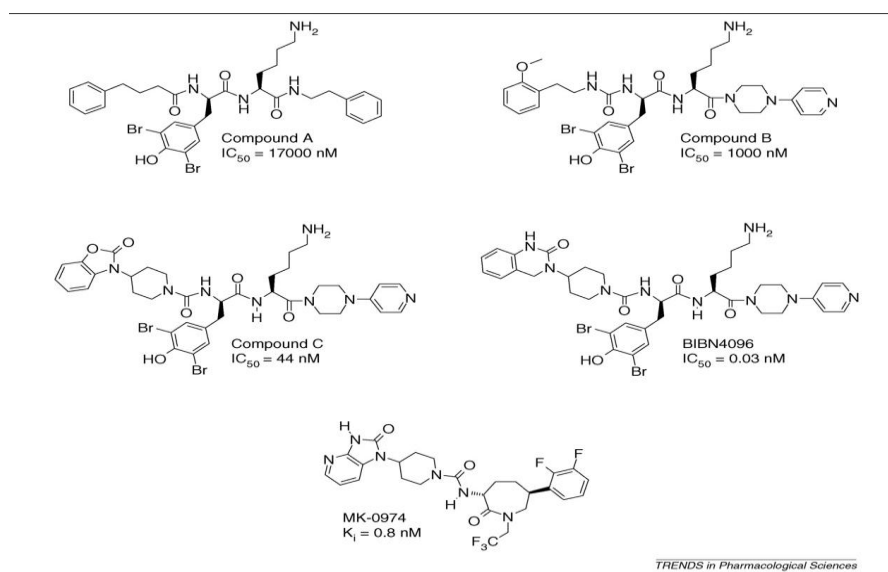
BIBN4096 (Olcegepant)

Basandosi sull'osservazione iniziale che il CGRP aumenti durante un attacco emicranico e che possa essere coinvolto un potente vasodilatatore, la Boehringer Ingelheim ha iniziato un programma di ricerca mirato alla progettazione e alla sintesi di piccole molecole CGRP antagoniste (Rudolf, K. et al. 2005). Obiettivo primario, quello di valutare il ruolo del CGRP nei modelli preclinici sperimentali dell'emicrania e in definitiva esaminare se un CGRP antagonista possa alleviare il mal di testa nei pazienti emicranici. Sono stati identificati degli antagonisti peptidici; tuttavia, proprio per la loro natura peptidica, questi composti hanno mostrato limiti notevoli, specialmente per l'uso in vivo.

Durante un lavoro con una linea cellulare di neuroblastoma(SK-N-MC), che esprime costitutivamente il recettore umano CGRP(Rudolf, K. et al. 2005), sono stati identificati dei composti dipeptidici (come il composto A) con un'affinità micromolare per il recettore CGRP(figura2). Poiché questi composti interagiscono in modo stereospecifico col recettore sono da considerarsi una struttura guida per ottenere un ulteriore miglioramento . La strategia di lasciare lo scheletro dipeptidico invariato e irrigidire le parti C- e N- terminali della molecola ha portato all'identificazione di un composto B e di un

composto C (figura2), con un aumento significativo dell'affinità per il recettore CGRP. Inoltre, l'introduzione di un gruppo NH nella parte del quinazolinone, o gruppi bioisosteri, N-terminali hanno portato ad identificare un potente CGRP antagonista, il BIBN4096 (figura2) (Rudolf, K. et al. 2005).

Figura 2



Studi successivi hanno evidenziato che il BIBN4096 aveva un'affinità maggiore per i recettori CGRP umani rispetto a quella dei ratti e che cambiando un amminoacido, la lisina 74, nella regione extracellulare del RAMP1 del ratto con un triptofano si poteva avere un eccezionale miglioramento (Doods, H. et al. 2000). Perciò l'affinità del legame dipende in gran parte dall'interazione degli antagonisti del CGRP con la regione extracellulare del RAMP1. È stato dimostrato che nei modelli cellulari, si comporta come un antagonista e, ancora più importante per le indicazioni dell'emicrania, può antagonizzare la vasodilatazione in risposta al CGRP nei vasi cerebrali dell'uomo (Edvinsson, L. et al. 2002). Per essere considerati farmaci sicuri, senza svantaggi cardiovascolari, i nuovi farmaci anti-emicranici devono essere privi di effetti vascolari diretti. Pertanto, è stato condotto uno studio per verificare se gli antagonisti del CGRP avessero proprietà vaso costrittive dirette, utilizzando le arterie coronariche dell'uomo e del cane. La somministrazione dell'antagonista non ha prodotto una risposta vasocostrittrice diretta, al contrario del sumatriptan (Doods,

H. 2001). Dal momento che è stato dimostrato che il BIBN4096 riduce molto gli effetti del CGRP sulla circolazione e che è privo di proprietà vasocostrittrici dirette, è essenziale provarne in “vivo” l’efficacia sui modelli emicranici sperimentali non affetti da emodinamiche basali.

Sono stati descritti parecchi modelli animali che mimano gli aspetti della fisiopatologia dell’emicrania (Arulmani, U. et al. 2006). Per indagare gli effetti in vivo del BIBN4096 sulla vasodilatazione neurogena mediata dal CGRP, è stato misurato il flusso sanguigno al viso in seguito alla stimolazione elettrica antidromica del ganglio trigeminale (Doods, H. et al. 2000). In questo modello, la stimolazione antidromica ha come risultato il rilascio di neuropeptidi come CGRP e un concomitante aumento del flusso di sangue nei vasi innervati dal nervo trigemino. La somministrazione di BIBN4096 inibisce questa vasodilatazione neurogena in modo dose – dipendente, sia nelle scimmie uistiti che nei ratti (figura3), rispettivamente con valori di ED₅₀ 0.003 mg/ Kg e 0.006 mg/ Kg. La differenza nella potenza osservata tra le due specie può essere spiegata dalla selettività del BIBN4096.

Just et al.(2005) hanno modificato questo modello, basato sull’osservazione che si ha l’attivazione del tronco encefalico durante un attacco di emicrania. Dopo aver stimolato il nucleo caudale del trigemino dei ratti, invece del ganglio trigeminale e misurato gli effetti del BIBN4096 sul flusso sanguigno al viso, si ha la conferma del BIBN4096 quale potente inibitore.

Per chiarire il sito d’azione del BIBN4096, è stato indagato il suo effetto sulla vasodilatazione cefalica indotta dalla stimolazione elettrica transcranica nel ratto (Petersen, K.A. et al. 2004) e si è osservato un aumento nel diametro dell’arteria meningea media. Tuttavia la somministrazione intravenosa di BIBN4096 ha solo attenuato l’aumento. Da qui la conclusione che il sito d’azione del BIBN4096 dopo somministrazione sistemica è situato nei grandi vasi durali che non sono protetti dalla barriera emato –encefalica.

MK-0974 (telcagepant)

Recentemente, Merck e Co. hanno divulgato i dati sull'attività di un potente antagonista del CGRP, il composto più promettente che è il MK-0974 somministrabile per via orale (FIGURA 1). Questo nuovo antagonista del CGRP è formato da un (3R)-ammino-(6S)-difluorofenil-caprolattame connesso attraverso un ponte ureidico ad un nucleo piperidinico 4-sostituito. La stereochimica (3R), (6S) e il sostituito in 6 sono importanti per l'affinità recettoriale. Inoltre il sostituito trifluoroetilico in posizione 1 garantisce una buona affinità recettoriale e convenienti proprietà farmacocinetiche (Paone, D.V. et al., (2007).

Il MK-0974 mostra affinità per il recettore CGRP dell'uomo, con una K_i di 0.8 nM. In un modello farmacodinamico di scimmie rhesus, il composto ha dimostrato di inibire la perfusione cutanea indotta dalla capsaicina. A differenza del BIBN4096, questo nuovo antagonista mostra una biodisponibilità orale del 20-80% a seconda delle specie esaminate (Kane, S.A. et al. 2007).

Indagini cliniche dei CGRP antagonisti

BIBN4096

Poiché il BIBN4096 mostra una scarsa biodisponibilità, tutti gli studi clinici sono stati condotti usando una somministrazione intravenosa. È stata valutata la sicurezza, la tollerabilità e il profilo farmacocinetico in 55 volontari sani, somministrando dosi crescenti da 0,1 a 10mg (Iovino, M. et al. 2004). Sebbene BIBN4096 non abbia dimostrato significativi effetti cardiovascolari negli studi preclinici questo problema è stato esaminato lo stesso nella prima applicazione umana. Tuttavia non si è osservato nessun cambiamento rilevante, nemmeno alla dose più alta (10mg). In generale, la somministrazione intravenosa del BIBN4096 ha dimostrato un favorevole profilo di sicurezza, dal momento che si è verificata solo una parestesia, peraltro leggera e transitoria e alle più alte dosi nelle donne.

In un altro studio è stato esaminato se il BIBN4096 potesse causare vasocostrizione cerebrale (Petersen, K.A. et al. 2005). Dopo aver sottoposto i volontari a infusione di dosi placebo o 2,5mg o 10 mg di BIBN4096, sono state rilevate la velocità del flusso sanguigno

dell'arteria cerebrale media, il flusso sanguigno cerebrale totale e anche il diametro delle arterie temporale e radiale osservando che il BIBN4096 non le influenzava. Di conseguenza gli autori hanno concluso che la somministrazione del BIBN4096 di per sé non dà rischi per l'attività cerebrovascolare. Gli stessi autori hanno condotto ricerche per valutare la capacità del BIBN4096 di inibire il mal di testa indotto da α -CGRP e i cambiamenti nell'emodinamica cerebrale nei volontari sani. Gli esiti sono stati positivi per il mal di testa indotto da CGRP e la vasodilatazione extracerebrale, ma negativi per i cambiamenti del CGRP nell'emodinamica cerebrale, in linea con la limitata capacità del BIBN4096 di oltrepassare la barriera emato - encefalica.

È stato condotto uno studio clinico di fase 2 placebo-controllato, doppio-cieco, randomizzato, multicentrico, che ha includeva 126 pazienti, per ottenere la prova che un CGRP antagonista potesse attenuare l'emicrania (Olesen, J. et al. 2004). A molti pazienti è stata somministrata una dose di 2,5 mg(n=32). A due ore dal mal di testa la risposta è stata del 66% rispetto al 27% per il placebo(figura 3). L'efficacia del BIBN4096 è stata evidente già dopo 30 minuti e con un aumento in poche ore.

Non sono stati osservati importanti effetti collaterali; il più importante è stato una leggera parestesia nel gruppo con la dose più elevata.

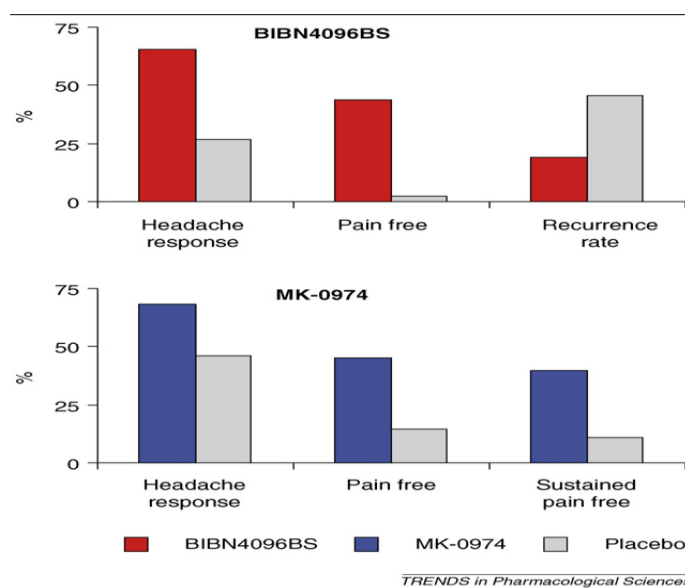


Figure 3. Summary of clinical results demonstrating proof of efficacy for BIBN4096(2.5 mg, intravenously) (Olesen, J. et al. (2004) and MK-0974 (300 mg, per oral) (Ho, T. et al. (2007) to relieve headache in migraine patients. The headache and pain-free response were measured two hours after administration of the drugs.

MK-0974 (Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. 2009)

In uno studio randomizzato, doppio cieco, con placebo e controllo attivo (rizatriptan 10mg) sono state analizzate sette dosi di MK-0974 (da 25 a 600mg), seguendo una progettazione in 2 fasi. Le 4 dosi più basse (range da 25 a 200mg) sono state interrotte a causa dell'insufficiente efficacia. La dose di 300 mg (n=38) ha dimostrato i risultati più promettenti (figura 3). In uno studio separato, è stato valutato se MK-0974 mostrasse proprietà farmacocinetiche simili durante e tra un attacco di emicrania e l'altro. È venuto fuori che le proprietà farmacocinetiche sono simili, con una concentrazione plasmatica media di 3,13 e 3,57 μ M, una massima concentrazione plasmatica a 1,0 e 1,5 ore, e un'emivita di 8,5-10,6 ore (Depre, M.D. et al. 2007). Come per il modello preclinico nelle scimmie rhesus, è stato esaminato se MK-0974 inibisse l'aumento indotto dalla capsaicina del flusso sanguigno cutaneo micro vascolare nell'uomo (Sinclair, S.R. et al. 2007). Dopo 1- 4 ore dalla somministrazione del farmaco alla formulazione in 300mg, ha provocato una forte inibizione con percentuali dal 78 al 100%. Nonostante l'alta affinità del MK-0974 per il recettore per il CGRP sono necessari alti livelli plasmatici per ridurre la vasodilatazione cutanea nei volontari sani e alleviare l'emicrania nei pazienti emicranici e ciò potrebbe essere spiegato col fatto che l'accesso ai recettori del CGRP periferici è limitato a causa dell'elevato legame del farmaco con le proteine o limitato accesso ai recettori del CGRP localizzati nel sistema nervoso centrale a causa della scarsa capacità del farmaco di arrivare al cervello.

Un ampio studio clinico di fase 3 (Connor KM et al.2009) ha confermato l'efficacia del Telcagepant, somministrato per via orale, nel trattamento dell'emicrania.

Lo studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, parallelo, è stato condotto in 83 centri di Stati Uniti, Europa e America Latina e ha coinvolto 1294 pazienti con un singolo attacco di emicrania di intensità severa o moderata, trattati con Telcagepant orale 50 mg (n=177), 150 mg (n=381), 300 mg (n=371) o placebo (n=365) in un rapporto 1:2:2:2.

Telcagepant e il placebo erano forniti in capsule molli. I soggetti a cui era stato assegnato telcagepant 150 ricevevano anche una dose placebo di 300mg.

Gli effetti del trattamento sono stati valutati analizzando 5 obiettivi primari 2 ore dopo la somministrazione:

1. Libertà dal dolore
2. Sollievo dal dolore
3. Assenza di fotofobia
4. Assenza di fonofobia
5. Assenza di nausea

Gli obiettivi secondari dello studio erano valutare:

- Una prolungata libertà dal dolore da due a 24 ore

Telcagepant 300 e 150mg si sono dimostrati superiori al placebo sia nei 5 obiettivi primari che in quello secondario.

Telcagepant 300 si è dimostrato molto più efficace ($p \leq 0.001$) del placebo sia sui primi 5 obiettivi che sul secondo mentre telcagepant 150 ($p \leq 0.05$).

Telcagepant è stato generalmente ben tollerato. La percentuale di reazioni avverse è stata del 32.2% per telcagepant 150, 36.2% per telcagepant 300 e 32.2% per il placebo. Questo studio ha confermato i

risultati precedenti che il telcagepant 300 è efficace contro il dolore e gli altri sintomi dell'emicrania.

CONCLUSIONI

L'identificazione del BIBN4096 ha contribuito a comprendere la fisiopatologia dell'emicrania. Sono passati più di dieci anni da quando è stato scoperto che viene liberato CGRP durante un attacco di emicrania e la prima somministrazione di un antagonista del CGRP nell'uomo.

Questi nuovi farmaci hanno dimostrato non solo una diminuzione significativa del dolore emicranico, ma anche dei sintomi associati (nausea, fotofobia, fonofobia...).

Rispetto ai triptani il vantaggio di queste molecole è rappresentato dal fatto che esplicano l'effetto antiemicranico senza dare vasocostrizione ed altri effetti cardiovascolari, perciò possono essere assunti anche da pazienti che presentano fattori di rischio e patologie cardiovascolari. I CGRP-antagonisti potrebbero perciò essere la prima classe di farmaci antiemicranici non vasocostrittori.

Gli studi clinici effettuati hanno fornito dati incoraggianti e questi farmaci rappresentano una grande attrazione per il trattamento dell'emicrania.

Tuttavia sono necessari ulteriori studi per rispondere a domande importanti. Per esempio, gli antagonisti del CGRP potranno essere efficaci nella terapia preventiva? Il futuro confermerà i buoni risultati ottenuti?

BIBLIOGRAFIA

Abel Hilla, O.D. Migraine headache : Diagnosis and management. Optometry (2009) 80, 138-148.

Allais G, Benedetto C. L'emicrania mestruale . Neurol Sci, (2004) 25:S357–S359

Arulmani, U. et al. (2004) Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. Eur. J. Pharmacol. 500, 315–330.

Arulmani, U. et al. (2006) Experimental migraine models and their relevance in migraine therapy. Cephalalgia 26, 642–659.

Bellamy, J. et al. (2006) Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. Eur.J. Neurosci. 23, 2057–2066

Boureau F, Kappos L, Schoenen J, et al. (2000). A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract*, 54:281–6.

Boussier MG. Estrogens, migraine, and stroke. Stroke. (2004); 35: 2652-6

CECIL. Andreoli, Bennet, Carpenter, Plum. – Compendio di medicina interna. Verducci Editore, (1998).

Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. (2005). Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*, 45:393–401.

D'Amico D, Lantéri-Minet M. (2006). Migraine preventive therapy: selection of appropriate patients and general principles of management. *Expert Rev Neurother*, 6:1147–57.

D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, et al. (1999). Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia*, 19:64–6.

Davies GM, Santanello N, Lipton R. (2000). Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. *Cephalalgia*, 20:554–60.

Delstanche S, Schoenen J. (2006). La toxine botulinique dans le traitement des céphalées. *Neurone*, 11:148–54.

Depre, M.D. et al. (2007) MK-0974, a novel oral CGRP antagonist, exhibits similar pharmacokinetics during and between migraine attacks. *Basic & Clin. Pharmacol & Tox.* 101 (suppl1), 145–146

Di Monda V, Nicolodi M, Aloisio A, et al. (2003). Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter, randomized, crossover trial. *Headache*, 43:835–44.

Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. (2004). Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*, 44:414–25.

Doods Henri, Arndt Kirsten, Rudolf Klaus and Just Stefan (2007). CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine. *Pharmacological Sciences* Vol.28 No.11

Doods, H. (2001) Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2, 1261–1268.

Doods, H. et al. (2000) Pharmacological profile of BIBN4096, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 129, 420–423.

Edvinsson, L. (2001) Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache. *CNS Drugs* 15, 745–753.

Evers S, Afra J, Frese A, et al. (2006). EFNS guidelines on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 13:560–72.

Evers S, Gralow I, Bauer B, et al. (1999). Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidmiologic study. *Clin Neuropharmacol*, 22:201–6.

Ferrarri MD, Roon KI, Lipton RB, et al. (2001). Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 358:1668–75.

Fumal Arnaud, Schoenen Jean (2008) Current migraine management – patient acceptability and future approaches. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008;4(6) 1043-1057.

Gardner KL. Genetics of migraine:an update. *Headache* (2006);46(Suppl 1):S19-24.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. (2002). Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*, 24:257–70.

Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* (2007);13(1):39-44.

Goadsby, P.J. (2005) Calcitonin gene-related peptide antagonists as treatments of migraine and other primary headaches. *Drugs* 65, 2557–2567.

Goadsby, P.J. et al. (1988) Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann. Neurol.* 23, 193–196.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, et al. (2006). Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*, 46:444–53.

Ho, T. et al. (2007) Efficacy and tolerability of a novel, oral CGRP antagonist, MK-0974, in the acute treatment of migraine: results from a Phase 2 randomized, controlled, clinical trial. *Headache* 47, 748–749

Humphrey PPA, Goadsby PJ. (1994). The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia*, 14:401–10.

Hutchinson SL, Silberstein SD. Menstrual migraine: case studies of women with estrogen-related headaches. *Headache*. (2008); 48: S131-41. Review.

Iovino, M. et al. (2004) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers. *Cephalalgia* 24, 645–656

Just, S. et al. (2005) The role of CGRP and nicotinic receptors in centrally evoked facial blood flow changes. *Neurosci. Lett.* 381, 120–124.

- Kane, S.A. et al. (2007) Pharmacological profile of MK-0974, the first orally bioavailable CGRP receptor antagonist. *Headache* 47, 812
- Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, et al. (2005). Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:1730–2.
- Lassen, L.H. (2002) CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 22, 54–61.
- Limmroth, V. et al. (2001) An in vivo rat model to study calcitonin gene-related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain* 92, 101-106.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American migraine study II. *Headache* (2001);41:638-45.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II. *Headache* (2001);41:646-57.
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al. BOTOX CDH Study Group. (2005). Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 45:293–307.
- Nebe J, Heier M, Diener HC. (1995). Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia*, 15:531–5.
- Nett R, Landy S, Shackelford S et al (2003) Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet Gynecol* 102:835–842
- Olesen, J. et al. (2004) Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N.Engl. J. Med.* 350, 1104–1110
- Paone, D.V. et al., (2007) Discovery of MK-0974: a potent, orally bioavailable calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist for the

treatment of migraine. Abstract Medi 020, 233rd. ACS National meeting, Chicago, IL, USA

Petersen, K.A. et al. (2004) Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 143, 697–704.

Petersen, K.A. et al. (2005) The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia* 25, 139–147

Pradel FG, Subedi P, Varghese AA, et al. (2006). Does earlier headache response equate to earlier return to functioning in patients suffering from migraine? *Cephalalgia*, 26:428–35.

Relja M, Poole AC, Schoenen J, et al. European BoNTA Headache Study Group. (2007). A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia*, 27:492–503.

Rudolf, K. et al. (2005) Development of human calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists. 1. Potent and selective small molecule CGRP antagonists. 1-[N2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2/1H)-oxoquinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazine: the first CGRP antagonist for clinical trials in acute migraine. *J. Med. Chem.* 48, 5921–5931 .

Sarchielli, P. et al. (2000) Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 20, 907–918.

Sarchielli, P. et al. (2005) Clinical/biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia* 26, 257–265.

Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, et al. (2008). On behalf of the Belgian Headache Society. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia*, 28:1095–105.

Schürks M, Diener HC, Goadsby P. (2008). Update on the prophylaxis of migraine. *Curr Treat Options Neurol*, 10:20–9.

Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, et al. BoNTA-039 Study Group. (2005). Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 80:1126–37.

Sinclair, S.R. et al. (2007) MK-0974, oral CGRP antagonists inhibit capsaicin-induced increase in dermal microvascular blood flow. *Headache* 47, 811

Stepien, A. et al. (2003) Suppressing effect of the serotonin 5HT_{1B/D} receptor agonist rizatriptan on calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration in migraine attacks. *Neurol. Neurochir. Pol.* 37, 1013–1023.

Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race, *Neurology* (1996);47(1):52-9.

Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. (2000b). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*, 20:765–86.

Van den Maagdenberg AMJM, Haan J, Terwindt GM, et al. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* (2007);20(3):299-305.

RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto grazie alla mia relatrice, la professoressa Maria Cristina Breschi, per il suo prezioso aiuto nel mio lavoro di tesi e per la disponibilità e la cortesia avuta nei miei confronti in tutti questi anni.

Grazie di cuore ai miei genitori che mi hanno permesso di terminare gli studi, incoraggiandomi e sostenendomi nei momenti difficili.

Un grazie speciale al mio Maurizio che mi è stato sempre vicino dandomi sempre tutto il suo amore.

Grazie a Damiana e a Filippo che mi hanno sopportato in tutti questi anni.

Grazie ai miei amici, senza di voi non so come avrei fatto siete unici!